

Evidenz-basierte Empfehlungen zur Anwendung dauerhafter, zentralvenöser intravaskulärer Zugänge in der pädiatrischen Onkologie

A. Simon für den Arbeitskreis Qualitätssicherung
der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie [GPOH]

Frau PD Dr. G. Fleischhack (Bonn) und Herrn PD Dr. T. Lehrnbecher (Frankfurt)
herzlichen Dank für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Dr. med. Arne Simon

Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie

(Direktor Prof. Dr. U. Bode)

Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Adenauerallee 119, 53113 Bonn

Tel: 0228-2873254 Fax: 0228-2873301

Email: asimon@mail.meb.uni-bonn.de

Abkürzungen

ABCT	Antibakterielle Chemotherapie
ALT	Antibiotika-Block Technik
AMB	Amphotericin B
CVAD	Zentralvenöser Zugang (central venous access device)
ICVIP	Implantierter zentralvenöser Infusionsport
ID	Inzidenzdichte
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
LMWH	Niedermolekulares Heparin (low molecular weight heparin)
SGPV	Sterile Gaze und konventioneller Pflasterverband
TCVAD	Getunnelter zentralvenöser Katheter (z.B. Broviac)
TPN	(Total)parenterale Ernährung
TSFV	Transparenter semipermeabler Folienverband
ZVK	Zentraler Venenkatheter (nicht getunnelt, ohne Cuff)

Teil I : Voraussetzungen

Zielsetzung

Das Hospital Infection Control Practises Advisory Committee [HICPAC] der Centers for Disease Control and Prevention [CDC] hat 1996 Evidenz-basierte Empfehlungen für die Prävention Gefäßkatheter-assoziiertes Infektionen vorgelegt (172). Eine aktualisierte Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des Robert Koch-Instituts Berlin zur Prävention katheter-assoziiertes Infektionen (Herausgeber: Prof. Dr. Trautmann, Universität Ulm) befindet sich in Vorbereitung¹. Erstmals wurden dabei auch spezielle Aspekte der klinischen Pädiatrie mit einbezogen. Vor dem Hintergrund der bislang publizierten Studien, als Ergänzung zu bereits vorhandenen Leitlinien und als Fortschreibung des von Herrn Dr. Spaar (Bremen) 1996 für die GPOH ausformulierten Standards (233), soll eine aktualisierte Konsensus-Empfehlung der Arbeitsgruppe Qualitätssicherung der GPOH zum Einsatz von getunnelten oder voll implantierten zentralvenösen Kathetersystemen in der pädiatrischen Onkologie vorgelegt werden.

Die hier vorgelegte Konsensus-Empfehlung respektiert die Eigenverantwortlichkeit und die langjährige Erfahrung des Behandlungsteams vor Ort, das bei der Erstellung und Überarbeitung eigener Standards unterstützt werden soll. Diese Empfehlung wird alle zwei Jahre überarbeitet und verliert daher 24 Monate nach ihrer Publikation Ihre Gültigkeit.

¹ Pers. Kommunikation mit Prof. Dr. Trautmann (Universitätsklinikum Ulm), Leiter der RKI-Arbeitsgruppe.

Methoden

Es wurde die über Medline und über die manuelle Suche in den Literaturverzeichnissen von Übersichtsartikeln zusammengestellte Literatur zum Einsatz von CVAD in der pädiatrischen Onkologie (ab 1980) ausgewertet. Da nur wenige kontrollierte, randomisierte Studien vorliegen, wurden auch unkontrollierte, nicht randomisierte und retrospektive klinische Studien mit einbezogen. Zum Teil wurden Erkenntnisse aus anderen Patientenkollektiven mit einbezogen (Erwachsene, pädiatrische und neonatologische Intensivpatienten), wenn entsprechende Daten für pädiatrisch onkologische Patienten nicht vorlagen. Alle resultierenden Empfehlungen (im Text durch Schattierung optisch hervorgehoben) wurden nach dem Grad ihrer wissenschaftlichen Evidenz kategorisiert ([Abb.1](#)). Wenn diese Kategorisierung auf Erkenntnissen aus Studien mit anderen (nicht pädiatrisch-onkologischen) Patientenkollektiven beruht, wird dies im Text dargestellt.

Vorgehen nach dem HACCP-Konzept

Das Hazard Analysis of Critical Control Points (HACCP) Konzept wurde ursprünglich zur Optimierung von industriellen Produktionsbläufen, z.B. in der Lebensmittelproduktion entwickelt. Es zielt darauf ab, die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität in standardisierten Produktionsprozessen mit einem definierten Endergebnis zu optimieren. Entscheidend ist dabei die Analyse von kritischen Kontrollpunkten, die auf den Produktionsprozess einen nachhaltigen Einfluss ausüben (101).

Auf den Einsatz von CVAD bei pädiatrisch onkologischen Patienten übertragen, kann als „Endprodukt“ die Versorgung des Patienten mit einem, die Lebensqualität des Patienten und die Therapiesicherheit verbessernden, intravaskulären Katheter für die Dauer der intensiven Behandlungsphase definiert werden. Der Gesamtprozess der Katheteranlage und –pflege und das Management von Komplikationen wird hier in kritische Kontrollpunkte unterteilt. Außerdem werden wesentliche Aspekte der Struktur- und Ergebnisqualität diskutiert.

Hintergrund und Definitionen

In der Behandlung pädiatrisch-onkologischer Patienten werden seit nunmehr zwei Jahrzehnten getunnelte (216) oder voll implantierte (236) zentralvenöse Katheter eingesetzt. Die Gruppe der pädiatrisch onkologischen Patienten ist – noch vor den Kindern mit gastroenterologischen Erkrankungen und langfristiger parenteraler Ernährung (44, 176) - das größte Patientenkollektiv in der Kinderheilkunde, in dem dauerhafte, zentralvenöse Katheter zum Einsatz kommen.

Da es sich hierbei um medizinische Hilfsmittel handelt, deren Gebrauch mit einem signifikant (um den Faktor 1,5 – 6,5) erhöhten Risiko infektiöser Komplikationen einhergeht (40, 160, 190,246), werden dauerhaft implantierte zentralvenöse Katheter in der internationalen Literatur auch als „Devices“, allgemein als „central venous access devices“ (**CVAD**) bezeichnet. Die getunnelten Systeme vom Typ Hickman, Broviac oder Groshong werden im folgenden Manuskript mit **TCVAD** („tunneled central venous access device“), die voll implantierten Systeme vom Typ Port mit **ICVIP** („implanted central venous infusion port“)

abgekürzt. Der Einsatz von TCVAD und ICVIP bei pädiatrisch-onkologischen Patienten hat gegenüber dem Gebrauch peripherer Verweilkanülen (PVK) viele Vorteile:

- Mehr Lebensqualität durch weniger schmerzhaft Punktionen² (dies gilt nicht nur in kurativen, sondern insbesondere auch in palliativen Behandlungssituationen).
- großlumiger Zugang für die Blutentnahme.
- Sicherer, großlumiger Zugang für die Applikation von gewebetoxischen Zytostatika, die Substitution von Blut und Blutprodukten, die supportive Behandlung mit antimikrobiellen Chemotherapeutika, Analgetika und Antiemetika.
- Zentralvenöser Zugang für die hyperosmolare oder aufgrund des Elektrolytzusatzes peripher unverträgliche parenterale Ernährung in Behandlungsphasen mit hochgradiger Mukositis oder oraler Nahrungsunverträglichkeit.
- Bei mehrlumigen TCVAD können nicht kompatible Infusate parallel gegeben werden.
- Bei kritisch kranken Patienten (z.B. mit Sepsis oder hämorrhagischem Schock) ist über den CVAD jederzeit die Gabe von großen Flüssigkeitsvolumina, Katecholaminen, die Messung des zentralen Venendrucks

² Rackhoff et al. (1999) berichten, dass bei pädiatrischen Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie in der mittleren Risikogruppe ohne CVAD im Verlauf der Behandlung zwischen 50 und 100 periphere Venenpunktionen erforderlich wären (190).

und die Bestimmung der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung möglich. Diese Vorteile überwiegen bei den meisten Patienten mit intensiver antineoplastischer Chemotherapie das mit dem CVAD assoziierte erhöhte Risiko infektiöser und thrombotischer Komplikationen (52,112).

Anwendungsrate

Die kumulative Anwendungsrate für beide Systeme, d.h. der Quotient aus den Anwendungstagen und den Patiententagen insgesamt, liegt in den meisten Zentren deutlich über 0,6 (d.h., an mehr als 60 von 100 Patiententagen haben die Patienten einen dauerhaft implantierten CVAD). Der jeweilige Anteil von Patienten mit TCVAD oder ICVIP (an allen pädiatrisch onkologischen Patienten mit CVAD) ist wahrscheinlich in erster Linie von der Präferenz des Behandlungsteams vor Ort und vom Anteil der Patienten mit besonders intensiver Polychemotherapie abhängig (eigene unpublizierte Daten der ONKOPÄD NKI Studie). Konventionelle, nicht getunnelte zentrale Venenkatheter (**ZVK**) kommen in der pädiatrischen Onkologie nur selten und meist nur für einige Tage bis wenige Wochen als Übergangslösung zur Anwendung.

In einer prospektiven Studie zu nosokomialen Infektionen in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie betrug die kumulative Anwendungsrate 0,76, d.h. an 76 von 100 stationären Behandlungstagen hatten die Patienten einen CVAD (225). Im Vergleich dazu betrug im gleichen Zentrum die mittlere Anwendungsrate von CVAD bei den Patienten der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation nur 0,45 (224), was der medianen Anwendungsrate auf pädiatrischen Intensiv-

stationen des zentralen Surveillance Systems der CDC entspricht (9,165). In zwei Studien zur empirischen antibakteriellen Chemotherapie waren 500 von 581 Episoden von febriler Granulozytopenie bei pädiatrisch onkologischen Patienten (86%) mit einem TCVAD (183) oder ICVIP (317) assoziiert. Bei 12 Episoden (2,1%) hatten die Patienten einen nicht getunnelten ZVK (66,67)

Teil II: Kritische Kontrollpunkte

1. Auswahl des geeigneten Katheters

1.1. Effekt des Kathetertunnels

Als ‚Tunnel‘ wird der subkutan gelegene Verlauf des TCVAD von der Eintrittsstelle der Haut (meist an der vorderen Brustwand) bis zur Vene bezeichnet, in die der TCVAD implantiert wurde. Grundidee des von Broviac et al. (1973) zur parenteralen Ernährung eingeführten (34) und von Hickman et al. (1979) zur Anwendung bei onkologischen Patienten modifizierten (97) TCVAD war - neben der besseren Fixierung - ein zusätzlicher Schutz vor Bakteriämien. Der Abstand zwischen der Eintrittsstelle des Katheters in die Haut und dem kanülierten Gefäß wurde im Vergleich zum konventionellen ZVK vergrößert (34,97). Keohane et al. konnten in einer prospektiv randomisierten und kontrollierten Studie eine Senkung der Infektionsrate durch die Tunnelung der CVAD belegen (11,5 vs. 28%) (115). Henneberg et al. (1996) beobachteten in einer sehr kleinen, prospektiv randomisierten Studie mit jeweils 8 pädiatrisch onkologischen Patienten pro Gruppe eine um 40 Tage längere mittlere Liegedauer und weniger Infektionen (0,84 vs. 1.95 / 1000 Anwendungstage) bei getunnelten vs. nicht getunnelten CVAD (94).

Inzwischen gibt es auch eine Reihe von Studien zum positiven Effekt eines Kathetertunnels bei Anlage von ZVK in der Intensivmedizin (242). Eine Studie aus Frankreich, die randomisiert die Anlage von 212 ZVK bei 169 immunsupprimierten erwachsenen Intensivpatienten untersuchte (getunnelt vs. nicht-getunnelt) fand keinen signifikanten Unterschiede in der Inzidenzdichte von ZVK-Infektionen (2,2 vs. 2,0 pro 1000 Anwendungstage) (8). Nach einer Metaanalyse der bis 1998 publizierten randomisierten Studien senkt der ZVK-Tunnel die Rate der bakteriell kolonisierten Katheter um 39% (RR 0,61; CI₉₅ 0,39-0,95) und senkt außerdem die Rate der gesicherten bakteriellen ZVK-Infektionen um 44% (RR 0,56; CI₉₅ 0,31-1). Die besten Ergebnisse wurden bei getunnelten Jugularis-ZVK erzielt, mechanische Komplikationen wurden nicht häufiger beobachtet als bei konventioneller ZVK-Anlage (194).

Bei pädiatrisch onkologischen Patienten, die für die intensive Chemotherapie einen zentralen Venenkatheter benötigen, sollten vorrangig getunnelte CVAD implantiert werden (IA).

1.2. Kathetercuff

Als Cuff wird eine aus Dacron o. ä. Materialien bestehende schwammartige Kunststoffmanschette bezeichnet, die den TCVAD 1 – 2cm proximal der Eintrittsstelle unverschieblich umschließt. Maki et al. konnten 1988 in einer prospektiv randomisierten und kontrollierten Studie den positiven Effekt eines silberimpregnierten Cuffs auf Kolonisation (9,1% vs. 28,9%) und Bakteriämie (1,0% vs. 3,7 %) beim ZVK nachweisen (138). Durch

Einsprossen von Binde- bzw. Granulatuionsgewebe in den Cuff sollen im Verlauf Dislokationen vermieden werden und sich eine mechanische Barriere gegen das Einwandern von Bakterien in den Kathetertunnel ausbilden. Bei den pädiatrisch onkologischen Patienten von Henneberg et al. (1996) wurden 6 von 8 ZVK akzidentell gezogen und keiner von 8 getunnelten, mit Cuff versehenen TCVAD (94). Inzwischen sind auch für mit Seldingertechnik implantierbare TCVAD (Zugang über die V. subclavia) Kathetersysteme mit Cuff verfügbar (70).

Proximal der Eintrittsstelle eines TCVAD sollte ein fest am Katheter haftender Cuff vorhanden sein, der die Fixation des Katheters begünstigt (was wahrscheinlich mechanisch und infektionspräventiv von Vorteil ist) (IC).

1.3. Getunneltes oder voll implantiertes System ?

Vor- und Nachteile der beiden Kathetersysteme finden sich in [Tab.1](#). *Prospektiv randomisierte* und kontrollierte Studien zum relativen Infektionsrisiko der beiden Systeme in pädiatrischen Patientenpopulationen liegen bislang nicht vor. Die Erklärung dafür ist folgende:

Die Entscheidung für ein bestimmtes System des langfristigen zentralvenösen Zugangs in der pädiatrischen Onkologie ist von vielen sowohl patienten-, als auch therapiebezogenen Variablen abhängig, so dass eine generelle Empfehlung für das eine oder das andere System nicht gegeben werden kann (IIIC).

Eine Reihe nicht randomisierter Studien und retrospektive Analysen fanden ein bis um den Faktor 4 niedrigeres Infektionsrisiko beim ICVIP (42,104,210,215), andere Arbeitsgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Systemen feststellen (156,225,261) (siehe [Tab.3](#)), andere Publikationen beschäftigen sich nur mit einem der beiden CVAD (53,63,212,230). Mirro et al. fanden – bezogen auf die Anwendungsdauer bis zur ersten infektiösen Komplikation – einen signifikanten Vorteil für den ICVIP, die Inzidenzdichte von ICVIP-assoziierten Infektionen war jedoch erst nach einer Anwendungsdauer von mehr als 400 Tagen signifikant niedriger als beim TCVAD (155-157). Bei Patienten unter 4 Jahren, ist nach der HICPAC-Empfehlung der Einsatz von ICVIP zu bevorzugen (172). Dies beruht auf der Annahme eines erhöhten Risikos der Infektion (nicht eindeutig erwiesen) und Dislokation (plausibel) des TCVAD bei Säuglingen und Kleinkindern (172). Die Zufriedenheit von Patient und Familie mit dem ICVIP ist erfahrungsgemäß deutlich größer, als mit dem TCVAD, solange das System rückläufig ist (Blutentnahmen möglich), das Kind und Eltern mit der Angst vor der Punktion und dem Punktionsschmerz umgehen lernen und nicht zusätzlich periphervenöse Zugänge gelegt werden müssen (Becton 1988).

Groshong-Katheter sind TCVAD mit einem Ventilmechanismus an der Katheterspitze, der den passiven Rückstrom von Blut in den Katheter verhindert. Zwischen TCVAD vom Typ Hickman (n=31) und vom Typ Groshong (n = 42) fanden Biagi et al. in einer prospektiven Studie mit pädiatrisch onkologischen Patienten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Inzidenzdichte

infektiöser oder mechanischer (Okklusion) Komplikationen (28).

1.4. Ein- oder doppellumige TCVAD

Severien et al. fanden keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenzdichte TCVAD-assoziiierter Infektionen, in Abhängigkeit von der Frage, ob es sich um ein- oder doppellumige Systeme handelte (2.2/1000 vs. 2.0/1000 Anwendungstage) (215). Auch nach Shulman et al. (1988) ist bei sorgfältiger Beachtung des Hygienestandards die Frage ‚ein- oder mehrlumiger TCVAD‘ für das Infektionsrisiko wahrscheinlich nicht ausschlaggebend (222).

Mehrlumige TCVAD sollten nur dann implantiert werden, wenn die Wahrscheinlichkeit für einen regelmäßigen Gebrauch beider Lumina hoch ist (hohe Therapieintensität, prolongierte Neutropenie, Langzeit-TPN, Stammzellseparation und -transplantation) (IB).

1.5. Antibiotische und antiseptische Imprägnierung

Durch die Imprägnierung des Kathetermaterials mit antibakteriellen Chemotherapeutika (ABCT) (antibiotic coating) oder Silberionen (181,182) soll die Kolonisation und Infektion der Oberfläche des CVAD ganz vermieden oder zumindest verzögert werden (151).

Studien zum Effekt einer Imprägnierung von ZVK mit Chlorhexidin-Silber-Sulfadiazin [CHSS] zeigen eine signifikante Reduktion der Infektionsrate (139). Diese Studien untersuchten jedoch nur den kurzzeitigen Gebrauch nicht getunnelter, konventioneller ZVK (im Mittel 6-11 Tage Liegedauer) bei erwachsenen Intensivpatienten und zum Teil nach Organtransplantation (80,151).

Logghe et al. konnten in einer doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Studie mit 680 CVAD bei erwachsenen Leukämie-Patienten keinen Vorteil der Beschichtung mit CHSS (Verum Gruppe n=338) darstellen. Weder die Inzidenzdichte [ID] der ZVK-assoziierten Infektionen, noch die ID der gesicherten Infektionen des ZVK, noch die Liegedauer bis zur ersten infektiösen Komplikation unterschieden sich signifikant (133). Wenn auch in der Praxis sehr selten, sind lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen auf das mit antibakteriellen Chemotherapeutika und Chlorhexidin beschichtete Kathetermaterial möglich (151,243). Kosten-Nutzen-Analysen zum Einsatz dieser deutlich teureren CVAD zeigen erst oberhalb einer endemischen Inzidenzdichte von 3 ZVK-assoziierten Infektionen pro 1000 Anwendungstage einen finanziellen Vorteil (139,248).

In vitro erwies sich die synergistisch wirksame Kombination von Minocyclin und Rifampicin als besonders effektiv gegen *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus* (181). Im direkten Vergleich zeigte der mit Minocyclin-Rifampicin imprägnierte ZVK signifikant weniger Kolonisation (7,9% vs, 22,8%; $p < 0.001$) und Infektion (0,3% vs 3,4%; $p < 0.002$) als der mit CHSS beschichtete ZVK (49). Der Nachteil der mit ABCT beschichteten Systeme liegt u.a. darin, dass bereits nach wenigen Wochen die Konzentration der Antibiotika in subinhibitorische Bereiche absinkt (18,182).

Bach et al. fanden in ihrer prospektiv randomisierten und kontrollierten Untersuchung eines Silber-imprägnierten Katheters mit 67 erwachsenen Intensivpatienten keine signifikanten Unterschiede in Kolonisation und Infektion (17).

Carbon et al. stellten 1999 eine prospektiv randomisierte Studie vor, in der bei pädiatrischen Patienten ein TCVAD mit langfristiger Freisetzung von Silberionen (Erlanger Silberkatheter) untersucht wird (39).

Aufgrund der bislang vorliegenden Studien kann für den Einsatz von mit antibakteriellen Chemotherapeutika oder Silberionen imprägnierten CVAD keine einheitliche Empfehlung gegeben werden (IIIC). Wahrscheinlich ist der Erlanger-Silberkatheter mit kontinuierlicher und langfristiger Freisetzung von Silberionen das vielversprechendste Modell für neue prospektiv randomisierte und kontrollierte Studien (IIB).

2. Voraussetzungen für die Katheteranlage

2.1. Allgemeinzustand, Granulozyten, Thrombozyten

Die Implantation eines TCVAD oder eines ICVIP ist in der Regel ein elektiv planbarer Eingriff, vor dem die Bedingungen auf Seiten des Patienten und des Implantationsteams optimiert werden sollten. Gegebenenfalls ist ein mit der Seldingertechnik unter maximalen Barrierevorkehrungen angelegter konventioneller ZVK bis zur Stabilisierung des Allgemeinzustandes zu erwägen (217). Bei Patienten mit aufgrund ihrer malignen Grunderkrankung deutlich erhöhtem Narkoserisiko (z.B. Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphom oder T-ALL und ausgedehntem Mediastinaltumor) sollte die CVAD-Implantation wenn möglich bis zum gesicherten Ansprechen auf die initiale zytotoxische Chemotherapie verschoben werden.

Der Patient sollte keine Infektionszeichen und wenn möglich keine Mukositis \geq WHO Grad III aufweisen (Ausnahme: Fieber ohne Hinweis auf einen Infektionsfokus, das mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Grunderkrankung bedingt ist) (217).

Hämatome im Operationsgebiet erschweren die postoperative Pflege, verzögern beim ICVIP u. U. den Zeitpunkt der ersten Nutzung und erhöhen das Risiko früher Wundinfektionen. Die in der Praxis angewandten Substitutionsgrenzen für Thrombozyten sind auch in der pädiatrischen Onkologie in den letzten Jahren gesenkt worden, da bei afebrilen Patienten das Risiko von Blutungen insgesamt niedriger ist, als früher vermutet wurde (99). Bei Patienten mit einer über 30×10^9 Thrombozyten/L und einem ausreichenden plasmatischen Gerinnungspotential ist das Blutungsrisiko bei der Implantation eines CVAD durch erfahrene Chirurgen niedrig (21,234).

Patienten, deren Thrombozytenzahl unter 30×10^9 /L liegt, sollten präoperativ Thrombozyten erhalten, um das Risiko intra- und postoperativer Blutungen zu verringern. (IB).

Patienten mit weniger als 1×10^9 Granulozyten/L (Neutropenie WHO \geq Grad III) während der Implantation des CVAD haben ein erhöhtes Risiko infektiöser Komplikationen (28,92,217,261).

Wenn bei einem Patienten zwischen den Chemotherapiezyklen ein neuer CVAD implantiert wird, sollte dies wenn möglich erst nach der Erholung des weißen Blutbildes geschehen (neutrophile Granulozyten $> 1 \times 10^9$ /L, Tendenz steigend) (IB).

2.2. Hygienische Barrieren bei Katheterimplantation

Bei Anlage eines CVAD sollten maximale hygienische Barrieren eingesetzt werden (184), was sich bei pädiatrisch onkologischen Patienten in der Regel nur unter den Bedingungen einer Vollnarkose im aseptischen Operationssaal verwirklichen lässt (IB).

2.3. Antibakterielle perioperative Chemoprophylaxe [ABCP]

In den 1996 überarbeiteten Empfehlungen des U.S.-amerikanischen *Hospital Infection Control Practices Advisory Committee* (HICPAC) wird eine routinemäßige ABCP bei Insertion von intravaskulären Kathetern nicht empfohlen (IB) (172). Grundlage dieser Stellungnahme sind drei randomisierte Studien (30,148,195) von denen jedoch zwei (30,148) für onkologische Patienten wenig Aussagekraft besitzen.

Die durchschnittliche Verweildauer der mehrlumigen, aber nicht getunnelten ZVK bei Bock und Mitarb. betrug nur $3,8 \pm 1,1$ Tage (30). Mc Kee und Mitarb. fanden keinen signifikanten Nutzen der „single-shot“ Prophylaxe mit Vancomycin (VAN) bei 55 erwachsenen Patienten, denen der nicht getunnelte ZVK zur Verabreichung einer total parenteralen Ernährung (TPN) für einen Zeitraum von 3 – 4 Wochen implantiert wurde (148).

Die Studie von Ranson und Mitarb. (Internistische Onkologie, Manchester U.K.) umfasste 98 Patienten in zwei Risikogruppen (Leukämie und Knochenmarktransplantation vs. solide Tumoren). Das Studiendesign war prospektiv randomisiert, doppelblind und Plazebo-kontrolliert (zweimalige VAN-Gabe vs. Plazebo).

Die VAN-Prophylaxe zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz der ZVK-assoziierten Sepsis (195). Vassilomanolakis et al. (1995) untersuchten den Nutzen einer perioperativen VAN-Prophylaxe (drei Einzelgaben) bei erwachsenen Patienten (n=46) auf TCVAD-assoziierte Infektionen in den ersten 30 Tagen nach einer Knochenmarkstransplantation (insgesamt 46 Katheter) (247). Die Vancomycin-Prophylaxe reduzierte die Rate infizierter TCVAD auf 11% (vs. 45%; $P < 0.05$) und die Rate der Bakteriämien auf 6% (vs. 45%; $P < 0.01$). In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie fanden Shaul et al. (1998) für pädiatrische Patienten einen protektiven Effekt der perioperativen ABCP in Bezug auf frühe CVAD-assoziierte Infektionen (innerhalb der ersten 45 Tage; OR 0,42 CI_{95} 0,2 – 0,88; $P = 0.02$) (217).

Zur perioperativen antibakteriellen Prophylaxe bei Implantation eines TCVAD oder ICVIP kann auf der Grundlage der vorliegenden Studien keine evidenzbasierte Empfehlung abgegeben werden (IIC).

3. Prävention mechanischer Komplikationen

3.1. Vermeidung von Materialdefekten

Ein Abknicken oder eine Spiraldrehung des distal der Eintrittspforte gelegenen Katheteranteils ist beim TCVAD unbedingt zu vermeiden (IB).

Beides geschieht besonders leicht unmittelbar hinter der Stelle, wo beim doppellumigen System beide Schenkel zusammengeführt werden. Bagnall-Reeb et al. beobachteten 14 Materialbrüche in einer Serie von 288 CVAD (238 pädiatrisch onkologische Patienten), von denen 13 ohne Wechsel des Katheters
AK Qualitätssicherung: GPOH Empfehlung zentralvenöse Katheter

repariert werden konnten (20). Wenn für die Katheterklemme nicht speziell verstärkte Anteile des Schlauchsystems vorgesehen sind, sollte der Druckpunkt der Klemme häufig gewechselt werden.

Beim TCVAD sollten wegen der Gefahr der Materialschädigung nur im Notfall chirurgische Instrumente zum Abklemmen verwendet werden (IIC).

Gelegentlich knickt der proximale Anteil des TCVAD und des ICVIP in Abhängigkeit von der Haltung der gleichseitigen oberen Extremität über der Clavicula ab („kinking“). Ein ähnliches Phänomen wird bei über die V. subclavia geführten Kathetern zwischen Clavicula und der ersten Rippe beobachtet („Pinch-off“) (149,163). Diese Phänomene täuschen eine Katheterokklusion vor und können bei laufender Infusion zur Materialermüdung und beim forcierten Anspülen zur Katheterruptur führen. Beim Anspülen eines CVAD sollten nur in begründeten Ausnahmefällen Spritzen mit einem Volumen unter 5ml verwendet werden, da mit kleineren Spritzen ein Infusionsdruck erzeugt werden kann, der über dem Materialwiderstand des CVAD liegt (1ml Tuberculin Spritze bis zu 7800 mmHg, 3ml Spritze bis zu 6200mmHg) (53,245,231).

Bevor ein Katheter mit erhöhtem Druck angespült wird, müssen einfache mechanische Ursachen (Abknicken, Torsion, Kompression) für den erhöhten Infusionswiderstand ausgeschlossen werden (IB).

Das Anspülen eines CVAD mit einer 1 oder 2ml Spritze darf nur von erfahrenen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Behandlungsteams durchgeführt werden, da bei zu hohem Druck das Schlauchsystem zerreißen oder (beim ICVIP) vom subkutanen Reservoir abgesprengt werden kann (IB).

Bei Patienten mit neu aufgetretenem Chylothorax und CVAD ist insbesondere bei linksseitig eingebrachten Kathetern an die Möglichkeit einer iatrogenen Verletzung oder einer thrombotisch bedingten Verlegung des Ductus thoracicus zu denken (25,125).

3.2. Vermeidung von Dislokation und Diskonnektion

Gerade in Bezug auf das Risiko einer akzidentellen Dislokation der Huber-Nadel beim ICVIP oder des gesamten TCVAD, sind Kinder keine kleinen Erwachsenen (72,91): sie behalten ihre normale körperliche Aktivität und ihre Spielgewohnheiten bei und denken nicht an das Risiko der Katheterdislokation. Hinzu kommt, dass unter der zytotoxischen Chemotherapie die Wundheilung und damit auch die bindegewebige Fixierung des Dacroncuffs beim TCVAD verzögert ablaufen. Bei unzureichender Fixierung ist daher das Risiko der Dislokation und der damit verbundenen Komplikationen bei Kindern besonders hoch (Blutung, Extravasat, Gefäßthrombose durch periphervenöse Lage der Katheterspitze).

Die korrekte Position der Katheterspitze in der oberen Hohlvene oberhalb des rechten Vorhofs ist nach Implantation eines CVAD im Kindesalter immer röntgenologisch zu dokumentieren (IA).

Beim TCVAD sollte die Länge des außerhalb des Patienten gelegenen Katheteranteils gemessen und in der Patientenkurve dokumentiert werden, damit ggf. eine Dislokation leicht objektiviert werden kann (IC).

Sowohl die Infusionsleitung an der Hubernadel, als auch der vor der Eintrittsstelle gelegene Anteil des TCVID sollten mit einem *zusätzlichen*, ausreichend breiten und gut haftenden Pflaster vor Zugbelastung geschützt werden (IC).

Zwei Studien (darunter eine prospektive Studie der U.S.amerikanischen Children's Cancer Study Group mit insgesamt 369.422 TCVAD-Tagen) (254) und eine Studie mit erwachsenen Patienten (93) beschreiben ein signifikant erhöhtes Dislokationsrisiko beim TCVAD, wenn der Cuff intraoperativ weniger als 2 cm proximal der Eintrittsstelle fixiert wurde.

Wenn die anatomischen Verhältnisse es zulassen, sollte beim TCVAD der Abstand zwischen der Eintrittsstelle und dem Kathetercuff zwei Zentimeter betragen (IB).

Verbindungen zwischen verschiedenen Komponenten eines Infusionssystems oder dem Infusionssystem und dem CVAD müssen durch Luer-Lock-Gewinde gesichert sein um akzidentelle Diskonnektionen zu verhindern (cave: Kontamination, Blutung, Luftembolie) (IA, IV).

Die Zahl der Dreiwegehähne in einem komplexen Infusionssystem soll (auch zur Vermeidung zusätzlicher Eintrittspforten) so niedrig wie möglich sein.

Sind mehr als zwei Dreiwegehähne erforderlich, sollten Hahnbänke mit fest verschweißten, hintereinander geschalteten Dreiwegehähnen verwendet werden. Die Luer-Lock-Verbindungen bei vom Hersteller fertig zusammengestellten komplexen Infusionssystemen müssen vor Anschluss an den CVAD (den Patienten!) auf Dichtheit und Festigkeit überprüft werden.

4. Verbandswechsel

Die Eintrittsstelle des TCVAD und die über der ICVIP-Kammer gelegene Hautareal bedürfen besonders sorgfältiger Pflege um die Einwanderung oder (beim ICVIP) die iatrogene Einbringung von Hautkeimen zu verhindern. Abu-Said et al. (1999) konnten zeigen, dass der Verbandwechsel am CVAD nicht unbedingt von einer „Central line nurse“, sondern genauso sicher vom Pflegepersonal der onkologischen Station durchgeführt werden kann (1). Dabei ist eine gute Ausbildung der verantwortlichen Schwestern und Pfleger entscheidend (166). Blutreste an der Eintrittsstelle eines CVAD sollten umgehend mit einer antiseptischen Lösung entfernt werden, da sie ein ideales Medium für das Wachstum von Bakterien und Pilzen darstellen.

4.1. Hautdesinfektion

Zur Hautdesinfektion im medizinischen Bereich sollten nur Hautdesinfektionsmittel verwendet werden, die in der Desinfektionsmittelliste der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) aufgeführt sind (IB).

Vor Aufnahme in die DGHM-Liste (55) wird die Wirksamkeit eines Präparates gegen die klinisch relevanten bakteriellen Infektionserreger geprüft.

Polyvidoniod (10%), Chlorhexidin 0,5 - 2% und alkoholische Desinfektionsmittel (z.B. 70% Ethanol oder 60% n-Propanol) sind die am häufigsten verwendeten Antiseptika.

Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit in Bezug auf die Vermeidung von lokalen und systemischen ZVK-assoziierten Infektionen (136) liegen für pädiatrisch onkologische Patienten nicht vor. Polyvidoniod und Chlorhexidin, das wegen der ansonsten zu langen Einwirkzeit nicht unter einer Konzentration von 0,5% verwendet werden sollte, haben theoretisch den Vorteil, dass – im Unterschied zum Alkohol – der antibakterielle Effekt das Antrocknen des Desinfektionsmittels überdauert (Remanenzeffekt).

Chlorhexidin scheint die Kolonisation periphervenöser Zugänge (76) und zentralvenöser Katheter (136) effektiver zu verhindern, als Polyvidoniod oder 70% Alkohol. Garland et al. (2001) erprobten die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Chlorhexidin-getränkten Tupfers an der Eintrittsstelle von Silastik Kathetern bei Frühgeborenen. Bei einem Verbandwechsel alle 7 Tage (vs. alle 3 – 7 Tage in der 10% Polyvidoniod-Gruppe) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei lokalen oder systemischen ZVK-assoziierten Infektionen, in der Chlorhexidingruppe kam es jedoch signifikant häufiger zu lokalen Dermatitisen. Chlorhexidin weist Wirkungslücken im gramnegativen Bereich auf (154), was bei Kontamination der Lösung nosokomiale Epidemien zur Folge haben kann (249). Es hat zytotoxische und im Tierversuch mutagene Eigenschaften (124). Seit 1993 wurde über mehr als 30 durch Chlorhexidin ausgelöste, zum Teil lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen berichtet (77,124).

Polyvidoniod 10% ist ein - auch gegen Mykobakterien, Candida spp. und die meisten klinisch relevanten Viren - hochwirksames Antiseptikum (124,252). Die Inaktivierung durch eiweißhaltige Sekrete („Eiweißfehler“), spielt in der Anwendung am CVAD keine Rolle. Polyvidoniod hat bei Neugeborenen und Säuglingen sowie bei Patienten mit autonomen Schilddrüsenerkrankungen den Nachteil der systemischen Jodresorption (180) und hinterlässt auf Textilien nur schwer auswaschbare Flecken.

Octenidinhydrochlorid (0,1%) in Kombination mit 2% Phenoxyethanol (Octenisept®) ist ein farbloses, in der DGHM-Liste zur Schleimhautdesinfektion aufgeführtes Antiseptikum mit breiterem Wirkungsspektrum als Chlorhexidin und guter lokaler Verträglichkeit. Es gibt inzwischen eine Reihe von klinischen Anwendungsbeobachtungen, u.a. auch in der Kinderurologie und bei Frühgeborenen mit sehr empfindlicher Haut (Details auf Anfrage bei Schülke & Mayr, Norderstedt). Wir setzen zur antiseptischen Behandlung bei entzündeter Eintrittsstelle am TCIVAD Octenisept®-getränkte Calciumalginat-Kompressen (Tenderwet®) ein, die in dieser Situation alle 12 - 24 Stunden gewechselt werden. Octenisept® ist auch für die antiseptische Wundversorgung zugelassen und kann z.B. zur lokalen Desinfektion der Portwunde nach Explantation eines infizierten ICVIP eingesetzt werden.

Wenn in der DGHM-Liste aufgeführte Antiseptika in der Pflege des CVAD zur Anwendung kommen, dürfen diese nicht verdünnt werden (IA). Die Einwirkzeit sollte (insbesondere vor der Punktion eines ICVIP) mindestens eine Minute betragen (IB).

Zur Pflege der TCIVAD-Eintrittsstelle wird Polyvidoniod (10%) (IA) oder Octenidinhydrochlorid 0,1% plus Phenoxyethanol 2% (IC) empfohlen.

Chlorhexidin sollte zur antiseptischen Pflege an der Eintrittsstelle des TCIVAD wegen seiner Wirkungslücken im gramnegativen Bereich, der schlechteren lokalen Verträglichkeit und der Möglichkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen nicht mehr eingesetzt werden (ID).

Mupirocin (z.B. Turixin®) Salbe sollte am CVAD nicht prophylaktisch, sondern nur zur Therapie von nachgewiesenen *grampositiven* Lokalinfectionen (3 x tgl. für maximal 5 Tage) eingesetzt werden, da sonst die Selektion Mupirocin-resistenter Staphylokokken begünstigt und die besondere Rolle von Mupirocin in der Sanierung von MRSA-Trägern gefährdet wird (IB).

Wenn Hautwaschungen in der Umgebung der Eintrittsstelle des CVAD bei Patienten erfolgen müssen, deren Haut durch die Chemotherapie besonders empfindlich ist, kann dies z.B. mit Polyhexanid-haltiger Waschlösung (z.B., Sanalind®, Fresenius AG) geschehen. Polyhexanid ist ein kationenaktiver Wirkstoff mit breitem antimikrobiellem Wirkungsspektrum (grampositive und gramnegative Bakterien), Remanenzeffekt und guter lokaler Verträglichkeit (124). Ein Anhalt für ein mutagenes oder karzinogenes Risiko bei Anwendung von Polyhexanid besteht nicht. Ein praktischer Nachteil ist die lange Einwirkzeit von 5 – 20 min (124).

Polyhexanid-haltige Waschlösung (25%) wurde auch zur Hautdekontamination bei KMT-Patienten (79) und zur topischen Dekontamination von MRSA-besiedelten Patienten eingesetzt (228). Am Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Bonn wird seit 1999 die Haut von Neugeborenen HBS-Antigen-positiver Mütter unmittelbar postnatal mit angewärmtem Sanalind® 4fach Konzentrat gewaschen, ohne dass (bei einer Einwirkzeit von 15 Minuten) lokale Unverträglichkeiten beobachtet wurden.

4.2. Verbandsmaterial

Sowohl die Eintrittsstelle eines TCVAD als auch die Punktionsstelle des ICVIP bei liegender Huber-Nadel sollte mit sterilen Materialien verbunden werden (IB).

Ob der Verband eines CVAD besser aus steriler Gaze und konventionellem Pflasterverband [SGPV] oder aus einem transparenten semipermeablen Folienverband (z.B. Tegaderm®, OPSite IV 3000®) [TSFV] bestehen sollte, ist nicht ausreichend untersucht (IIC). Wenn ein TSFV eingesetzt wird, sollte das Produkt vom Hersteller für diese Indikation freigegeben sein (IV).

Vorteile des TSFV sind die ungehinderte Inspektion der Kathetereintrittsstelle und der bessere Schutz vor Kontamination, insbesondere durch Flüssigkeiten. Nachteile des TSFV sind das geringere mechanische Rückhaltevermögen bei Zugbelastung, die häufiger zu beobachtende spontane Ablösung (32), besonders bei hoch fiebernden, stark schwitzenden Kindern. Dieses Problem kann durch die Verwendung von zwei TSFV verhindert werden, die zu zwei Dritteln auf der Haut des Patienten fixiert sind und zu einem

AK Qualitätssicherung: GPOH Empfehlung zentralvenöse Katheter

Drittel mit der adhäsiven Seite aneinander den TCVAD umschließen (59).

Die Ausbildung einer feuchten Kammer über der Eintrittsstelle, wenn die Permeabilität des Pflasters unter besonders ungünstigen klinischen Bedingungen nicht ausreicht, ist ein weiterer Nachteil des TSFV. Trotzdem waren in einer prospektiv kontrollierten Studie von Brandt et al. (1996) bei erwachsenen KMT-Patienten wöchentlich gewechselte TSFV (OPSite®) genauso sicher wie ein täglich gewechselter SGPV (32). Zu den gleichen Ergebnissen kamen Freiburger et al. (1992) in einer Studie mit 60 pädiatrisch onkologischen Patienten im prospektiv randomisierten Vergleich zwischen SGPV und TSFV (Tegaderm®), bei zusätzlicher Anwendung von lokalen Antiseptika (Chlorhexidin oder Povidoniod) (74). Taylor et al. (1996) fanden in einer Studie mit pädiatrischen Patienten keine erhöhte Rate ZVK-assoziiertes Infektionen bei Verwendung TSFV an der Eintrittspforte (240). Im prospektiven Vergleich gab es bei Reynolds et al. (1997) keine signifikanten Unterschiede zwischen Tegaderm® und OPSite IV3000® bei 100 Patienten einer hepatologischen Intensivstation (197). Fitchie hielt nach Abwägung aller Argumente und bis 1992 verfügbaren Studien den SGPV für den Verband der ersten Wahl am CVAD bei immunsupprimierten Patienten (65). Nikoletti et al. (1999) fanden ein erhöhtes Risiko der Katheterkolonisation bei Verwendung von Hydrokolloidverbänden am ZVK erwachsener Intensivpatienten (169).

Hydrokolloidverbände sind nicht ausreichend atmungsaktiv, eine Feuchtigkeitsretention unter dem Pflaster ist am CVAD jedoch unerwünscht.

Aus der Sicht der Infektionsprävention am CVAD besteht zwischen einem konventionellen Wundverband (sterile Gaze, Pflaster) und einem modernen transparenten, semipermeablen Folienverband kein signifikanter Unterschied (IB). Vorteile (Inspektion der Eintrittsstelle, sicherer Schutz vor Kontamination, weniger Manipulation bei seltenerem Wechsel) und Nachteile des Folienverbandes (geringere mechanische Haltbarkeit, häufigere spontane Ablösung) müssen patientenbezogen gegeneinander abgewogen werden (IIB).

Am CVAD sollten keine Hydrokolloidverbände eingesetzt werden (IB).

4.3. Wechselintervall

In der bereits erwähnten Studie von Taylor et al. wurde der transparente semipermeable Folienverband am TCVAD alle 3 – 7 Tage gewechselt (240). Brandt et al. (1992) wechselten den SGPV täglich und den TSFV wöchentlich (32), Freiburger et al. (1992) wechselten den TSFV montags, mittwochs und freitags (74), Das et al. (1997) wechselten den TSFV wöchentlich (50). Laura et al. (2000) fanden in einer prospektiv randomisierten, multizentrischen Studie mit unterschiedlichen Wechselintervallen des TSFV am CVAD (alle 2 – 5 Tage vs. alle 5 – 10 Tage) keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Inzidenz von Lokalinfectionen bei insgesamt 399 KMT-Patienten. Allerdings waren die Rate der lokalen Hautirritationen und die Kosten signifikant höher in der SGPV-Gruppe mit häufigerem Pflasterwechsel (129).

In einer prospektiv randomisierten Studie mit 49 erwachsenen Leukämiepatienten, lag die Rate CVAD-assoziiierter grampositiver Bakteriämien tendenziell niedriger ($P = 0.08$), wenn der TSFV zweimal, statt nur einmal pro Woche gewechselt wurde (61).

Zur Vermeidung von Hautirritationen sollten sterile Pflasterverbände am CVAD nicht häufiger als alle drei Tage (z.B. montags, mittwochs und freitags) gewechselt werden (IB). Die tägliche, vorsichtige Palpation der Eintrittsstelle eines TCVAD mit behandschuhtem Finger durch den Pflasterverband wird empfohlen (IC).

Transparente, semipermeable, für den Einsatz am CVAD zugelassene Folienverbände müssen – solange sie sich nicht ablösen, sich unter dem Pflaster keine feuchte Kammer bildet und kein Verdacht auf eine Infektion besteht – nicht häufiger als alle 5 Tage gewechselt werden (IB).

Bei Verdacht auf eine CVAD-assoziierte Infektion sollte der Verband sofort gewechselt werden (IB). Die Eintrittsstelle des TCVAD bzw. der Huber-Nadel beim ICVIP ist zu inspizieren, das Ergebnis der Untersuchung sollte dokumentiert werden (IB). Bei Verdacht auf eine lokale Infektion ist ein Wundabstrich abzunehmen. Zusätzlich zur systemischen antibakteriellen Chemotherapie sollte eine lokale antiseptische Behandlung ärztlich verordnet werden (IB).

5. Punktion des ICVIP

5.1. Voraussetzungen

Die Punktion des ICVIP erfolgt mit einer rechtwinklig gebogenen, besonders geschliffenen Huber-Nadel unter sterilen Kautelen (hygienische Händedesinfektion, sterile Handschuhe, sterile Kanülen, Spritzen, Lösungen) nach sorgfältiger und großflächiger Hautdesinfektion mit einem DGHM-gelisteten Hautdesinfektionsmittel (Einwirkzeit mind. 1 min) (siehe 4.1.) (55). Ob ein steriler Kittel oder ein Mundnasenschutz beim Anstechen des ICVIP aus infektionspräventiven Gründen von Vorteil sind, ist nicht untersucht.

Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern, mitunter jedoch auch bei wenig kooperativen Schulkindern, ist ein konsequentes Festhalten des Kindes beim Anstechen des ICVIP erforderlich, um eine bakterielle Kontamination des ICVIP, akzidentelle Nadelstichverletzungen beim Personal und Fehlpunktionen (Blutung, Paravasat) zu vermeiden. Die mit der ICVIP-Punktion verbundenen Schmerzen und die dem Eingriff vorausgehende Angstreaktion des Kindes, können durch die rechtzeitige Applikation von lokalanästhetisch wirksamer EMLA[®]-Creme im Bereich der Punktionsstelle signifikant gesenkt werden (88).

Eine bis maximal zwei Stunden vor der elektiven Punktion eines ICVIP sollte bei Säuglingen und Kleinkindern lokalanästhetisch wirksames EMLA[®]-Pflaster über die Punktionsstelle geklebt werden (IA).

Trotzdem sind in der Regel vor dem Schulalter mindestens zwei Personen beim Anstechen
AK Qualitätssicherung: GPOH Empfehlung zentralvenöse Katheter

des ICVIP erforderlich (erhöhter Personalbedarf). Die Punktionsstelle der Haut über dem Reservoir sollte bei jeder Punktion gewechselt werden.

5.2. Erstes Anstechen postoperativ, Entfernen der Fäden

Beim zu frühzeitig nach der Implantation angestochenen ICVIP kommt es nach eigener Erfahrung häufiger zu Hämatomen, Hautproblemen über der ICVIP-Kammer, Wundheilungsstörungen, Nahtdehiszenzen und Lokalinfectionen (119). Die Portpunktion in einem frischen Operationsfeld ist besonders schmerzhaft und traumatisierend. Unter einer zytotoxischen Chemotherapie kann mitunter die Wundheilung verzögert sein, so dass die Fäden erst am 10. postoperativen Tag entfernt werden können.

Ein neu implantierter ICVIP sollte erst nach Abklingen des perioperativen Wundödems, wenn möglich erst ab dem 7.-10. postoperativen Tag (nach Entfernung der Wundfäden) erstmals benutzt werden (IIC).

Andererseits bevorzugen einige Zentren die sofortige Punktion des Ports noch in der Narkose und haben damit gute Erfahrungen gemacht.

5.3. Wechsel der Huber-Nadel

Kontrollierte Studien zum Intervall, nach dem eine ICVIP-Nadel (Huber Nadel) gewechselt werden muss (üblicherweise nach 5 – 8 Tagen), liegen nicht vor. Möglicherweise kann das Wechselintervall bei Verwendung von Nadeln, die nicht aus Metall, sondern aus bestimmten Kunststoffpolymeren bestehen, verlängert werden (35).

Kock et al. geben in ihrer retrospektiven Analyse von 1000 ICVIP-Verläufen bei Patienten > 15 Jahre einen 'Grenzwert' von 5 Tagen an (119). Nach eigener Erfahrung hat sich ein Wechselintervall von 8 Tagen (7 – 10 Tagen) bewährt. Bei Patienten mit V. a. eine (Lokal)Infektion sollte die Huber-Nadel sofort (nach Abnahme von Blutkulturen aus dem CVAD) gewechselt werden. Bei Patienten, die länger als 24 Stunden die Klinik verlassen, sollte die Huber-Nadel entfernt werden.

Die Huber-Nadel sollte beim ICVIP mindestens alle 8 (7-10) Tage, bei Infektionsverdacht (nach Abnahme von Blutkulturen aus dem System) sofort gewechselt werden (IIIC). Bei V.a. eine Lokalinfection am ICVIP ist die Huber-Nadel nach Möglichkeit zu entfernen (IB).

5.4. Verwendung von Einmalpunktionsnadeln am ICVIP

Für den ICVIP sind Einmalpunktionsnadeln verfügbar, die z.B. in der ambulanten Betreuung von Kindern mit (Hemmkörper-) Hämophilie von den Eltern zur ICVIP-Punktion (Faktorgabe) unter den gleichen hygienischen Vorsichtsmaßnahmen eingesetzt werden.

6. Systemwechsel am ZVK

6.1. Voraussetzungen

Der Katheterhub, d.h. die Verbindungsstelle zwischen dem Infusionssystem und dem TCIVAD (bzw. dem Luer-Lock-Ende der an der Hubnadel verschweißten Infusionsleitung) ist eine „Achillesferse“ der bakteriellen Kontamination (208-210,235). Die Bakterien wandern vom Hub mit der Infusionsflüssigkeit in das Lumen des CVAD, wodurch dieser

AK Qualitätssicherung: GPOH Empfehlung zentralvenöse Katheter

besiedelt und schließlich infiziert werden kann. Nach Salzman et al. (1993) ist 70% Ethanol die effektivste Möglichkeit der schnell wirksamen Desinfektion des Katheterhubs (208).

Der Einsatz eines speziellen Katheterhubs, der kontinuierlich mit 3% Jod in alkoholischer Lösung desinfiziert wird, senkt die Rate ZVK-assoziiertes Infektionen signifikant (Liededauer 15 – 16 Tage; RR 0,2 CI95 0,1 – 0,7) (151). Aus diesen Überlegungen resultiert (IB):

Der Katheterhub soll vor Kontamination geschützt werden: in sterile Komresse (plus Peha-Haft[®]) oder Alkoholtuch (plus Peha-Haft[®]) einwickeln und nicht ungeschützt auf der Haut des Patienten ablegen (IB).

Vor jeder Diskonnektion sollte eine Desinfektion des Katheterhubs mit alkoholischem Desinfektionsmittel (no-touch-Technik mit alkoholgetränktem Stieltupfern oder Sprühdesinfektion) erfolgen (IB).

Die Diskonnektion (nach Desinfektion) sollte nur mit sterilen Einmalhandschuhen oder (nach hygienischer Händedesinfektion) mit Desinfektionsmittel-getränkten, sterilen Tupfern durchgeführt werden (IB)

Blut- oder TPN-Reste an der Außenseite des Hubs sollten mit einem Alkoholtuch entfernt werden (keine Blutreste im Katheterhub stehen lassen) (IB).

Unnötige Diskonnektionen des Infusionssystems vom Katheterhub sind unbedingt zu vermeiden (IA).

6.2. Wechselintervall des Infusionssystems an TCVAD und ICVIP

Der tägliche Systemwechsel und die damit verbundene Diskonnektion erhöht das Risiko einer Kontamination und Infektion des CVAD (172). Maki et al. konnten bereits 1987 belegen, dass bei einem Wechsel von Infusionssystemen alle 72 Stunden (statt alle 48 Stunden) das Risiko der Kontamination und Infektion nicht signifikant zunimmt (137).

Bei Robathan et al. (1995) kam es in einer Gruppe von 279 pädiatrischen Patienten mit TPN zu einer signifikanten Reduktion der CVAD-assoziierten Infektionen nach Umstellung des Systemwechselintervalls von 24 auf 72 Stunden (201). Lipidhaltige Nährlösungen und Medikamentenzubereitungen sind ein besonders reichhaltiges Medium für das Wachstum von Bakterien und Pilzen. Matlow et al. (1999) fanden in einer prospektiv randomisierten Studie bei neonatologischen Intensivpatienten eine signifikant höhere Kontaminationsrate der Infusionssysteme, die trotz i.v. Lipidinfusion nur alle 72 Stunden gewechselt wurden. In der multivariaten Analyse war nur das längere Intervall des Systemwechsels signifikant mit der erhöhten Kontaminationsrate assoziiert (OR 2,69; P = 0.013) (142).

In einer prospektiv randomisierten und kontrollierten Studie mit insgesamt 512 erwachsenen, onkologischen Patienten untersuchten Raad et al., ob der Wechsel der Infusionssysteme nur alle 4 – 7 Tage (vs. alle 72 Stunden) mit einem erhöhten Kontaminations- und Infektionsrisiko einherging (183). Tatsächlich war das Risiko der Kontamination des Infusionssystems in der 4-7 Tage Gruppe signifikant erhöht (145 vs 50 KBE in der quantitativen Kultur des Infusates;

P=.02) und alle 4 Episoden einer CVAD-assoziierten Bakteriämie traten in der 4 – 7 Tage Gruppe auf. Nach Ausschluss aller Patienten mit parenteraler Ernährung, Bluttransfusionen oder Interleukin-2-Gabe über den CVAD (n=84) gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Kontamination und auch in der 4 – 7 Tage Gruppe wurden keine Infektionen des CVAD beobachtet (183). Nach den Richtlinien des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Anwendung von Blutprodukten müssen Filter und Infusionssysteme spätestens 6 Stunden nach Start einer Transfusion gewechselt werden (259).

Der Systemwechsel am zentralen Venenkatheter sollte zur Vermeidung unnötiger Diskonnektionen frühestens nach 72 Stunden (bei wahrscheinlicher oder nachweislicher Kontamination sofort) erfolgen. (IB). Ein häufigerer Wechsel ist erforderlich bei Verabreichung lipidhaltiger Nährlösungen oder Medikamente (täglich) sowie nach der Gabe von Blut oder Blutprodukten (nach 6 Stunden) (IA, IV).

6.3. Blutentnahmen aus dem CVAD

Aus Gründen der Lebensqualität ist die Möglichkeit der Blutentnahme aus dem CVAD eine große Erleichterung für die Patienten. Blutentnahmen aus dem CVAD können – da zur Vermeidung von Messfehlern immer ausreichend Blut vor der eigentlichen Blutentnahme aspiriert werden muss - den Transfusionsbedarf der Patienten erhöhen und durch die Manipulation am CVAD zu infektiösen und thrombotischen/ thromboembolischen Komplikationen führen (135).

Bei konsequenter Einhaltung des Hygiene-standards sind sie außerdem zeitaufwendig und binden personelle Ressourcen.

Blutentnahmen aus dem CVAD sollten nur unter sterilen Kautelen und so selten und gezielt wie möglich erfolgen (IB). Bei Jugendlichen und Erwachsenen sollte die periphervenöse Blutabnahme als Alternative erwogen werden (IC).

Wegen nicht selten beobachteten Blutgerinnseln im aspirierten Block sollte einmal aus dem CVAD aspiriertes Blut nur in Ausnahmefällen zurückgegeben werden (IC).

In der Regel gibt es zwischen zentralvenös und periphervenös abgenommenen Medikamentenspiegeln keine signifikanten Unterschiede, solange das aus dem CVAD-entnommene Blut nicht verdünnt ist. Shulman et al. konnten dies für Amikacin, Gentamicin, Tobramycin, und Vancomycin sowie für per os verabreichtes Cyclosporin bestätigen (220). Andererseits können Medikamentenspiegel (z.B. Cyclosporin, Methotrexat), wenn sie aus dem gleichen System entnommen werden, über das die Substanz zuvor i.v. appliziert wurde, falsch hoch ausfallen (220).

6.4. Zusammensetzung des Infusates

Transfusionen von Blut und Blutprodukten über den CVAD erhöhen das Risiko CVAD-assoziiierter Infektionen (89).

Wenn bei Kindern ab dem Schulalter Transfusionen von Erythrozyten oder Thrombozyten nur selten erforderlich sind, sollte erwogen werden, diese über einen periphervenösen Zugang zu verabreichen (IIB).

Maki et al. fanden bei Patienten, die eine parenterale Ernährung über den CVAD erhielten, eine signifikant höhere Kontaminationsrate des Infusates (137). Bei Frühgeborenen, die Lipidinfusionen erhalten, ist das Risiko der CVAD-assoziierten Bakteriämie durch Koagulase-negative Staphylokokken signifikant erhöht (15,73). Yang et al. fanden bei der Autopsie eines an einem Rhabdomyosarkom verstorbenen Kind intrapulmonal lipidhaltige Granulome. Das Kind war unter lipidhaltiger parenteraler Ernährung an einer *S. epidermidis*-Sepsis erkrankt (262). Lenssen et al. (1998) fanden in einer prospektiv randomisierten, kontrollierten Studie mit 512 erwachsenen KMT-Patienten keinen signifikanten Unterschied in der Bakteriämie- / Fungämierate in Abhängigkeit von der Dosierung i.v. applizierter Lipide (6–8 vs. 25–30% der tgl. Kalorienzufuhr als 20% Lipidemulsion) (131). In einer multivariaten Analyse von Christensen et al. (1993) war unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und des CVAD-Typs das Risiko einer CVAD-assoziierten Infektion um den Faktor 2,4 höher, wenn pädiatrisch onkologische Patienten eine parenterale Ernährung erhielten (CI_{95} 1,5 – 2,9, $P < 0.001$) (42). Während der TPN-Phasen stieg die Inzidenzdichte der CVAD-assoziierten Infektionen um den Faktor 8 von 0.6 auf 5 pro 1000 Anwendungstage.

Jede Verordnung einer (teil-)parenteralen Ernährung über den CVAD sollte (insbesondere wenn Lipidinfusionen verabreicht werden) gegen das erhöhte Risiko einer CVAD-assoziierten Infektion abgewogen werden (IB).

Allerdings dürfen diese Überlegungen nicht zu einer Unterernährung und anhaltend katabolen Stoffwechselsituation der Patienten führen. Malnutrition und Gewichtsverlust bedingen unter der Chemotherapie ein signifikant erhöhtes Risiko infektiöser Komplikationen (10,206,239).

6.5. Bedeutung von Medikamenten-Inkompatibilitäten

Ein lehrreiches Beispiel für die zu geringe Beachtung von chemisch-physikalisch bedingten Inkompatibilitäten (69,173) ist der Versuch, die Toxizität von konventionellem Amphotericin B [AmB] durch die Mischung mit 20%iger Lipidemulsion zu reduzieren. Mehrere Autoren warnten schon frühzeitig nach in vitro Versuchen vor der Anwendung von AmB-Lipid-Emulsionen (192,223,250), weil es zur Ausbildung von Präzipitaten und ohne ständiges Bewegen der Infusion zu sichtbaren Abscheidungen kommt. Die Partikelgröße in dieser experimentellen Verabreichungsform liegt z.T. deutlich über 5 µm.

Trotz dieser Warnungen wurden – aufgrund der vermeintlich geringeren Nephrotoxizität von AmB-Lipidemulsion – prospektiv randomisierte Studien sowohl bei Erwachsenen (171), als auch bei Kindern durchgeführt (164). Unter AmB-Lipidinfusion kam es zu schwerwiegenden pulmonalen unerwünschten Wirkungen (Husten, Tachydyspnoe, Zyanose), die möglicherweise durch eine Inkompatibilität beider Komponenten oder durch die rasche Infusion von Lipiden bedingt waren (213). Die Studie mit pädiatrisch onkologischen Patienten ergab weder in Bezug auf die Sicherheit noch die Effektivität einen Vorteil für das AmB-Lipid gegenüber in Glucoselösung appliziertem AmB (164).

Wenn Medikamente miteinander in Kombination über das gleiche Infusionssystem gegeben werden, sind Herstellerangaben zur Kompatibilität und Inkompatibilität sorgfältig zu beachten (IV). Sind diese Informationen nicht verfügbar, sollten die entsprechenden Medikamente nicht kombiniert verabreicht werden, bevor die Kompatibilität durch in vitro Versuche belegt ist (IB).

6.6. Antibakterielle Chemoprophylaxe

Katheter-assoziierte Infektionen werden zum überwiegenden Teil durch grampositive Bakterien, v.a. durch Biofilm-bildende KNS verursacht (37,160,172,109,210). Einem Teil dieser Infektionen liegt wahrscheinlich eine Besiedlung des Katheterlumens zugrunde, der eine Kontamination von Infusionslösungen, Dreiwegehähnen oder des Katheterhubs vorausgeht (229).

Ausgehend von diesen Überlegungen haben verschiedene Arbeitsgruppen den Nutzen einer über das Katheterlumen applizierten ABCP mit Vancomycin (22,95,191,214) oder Vancomycin in Kombination mit Amikacin (47) untersucht, indem sie die Antibiotika der Standard-Heparin-Spüllösung zusetzten. Die Ergebnisse wurden an anderer Stelle ausführlich diskutiert (226) und lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Eine antibakterielle Prophylaxe ZVK-assoziiierter Infektionen durch den Zusatz von Vancomycin zur Katheterspüllösung oder zum Block wird für pädiatrisch-onkologische Patienten nicht empfohlen (IB).

In den oben bereits zitierten CDC-Empfehlungen wird eine routinemäßige ABCP zur Vermeidung katheter-assoziiertes Infektionen nicht empfohlen (IB) (172). Im Diskussionsteil wird – neben dem nicht ausreichend gesicherten Nutzen - auf die Gefahr der Selektion resistenter Bakterien (v.a. Vancomycin-resistente Enterokokken) hingewiesen. In den Leitlinien der U.S.-amerikanischen HICPAC zur Prävention und Kontrolle der Vancomycin-Resistenz wird die Vancomycin-Prophylaxe bei Patienten mit intravasulärem Katheter als ‚unangemessene Indikation‘ eingestuft (98).

Davon unberührt bleibt die Prophylaxe einer sekundär hämatogenen Kolonisation und Infektion des CVAD, z.B. bei der Sanierung kariöser Zähne (analog zur Endokarditisprophylaxe beim Vitium cordis), bei Abszessspaltung oder intraabdominellen Infektionen (sollte mit den Zahnmedizinern, Chirurgen und ggf. Mikrobiologen abgesprochen werden).

Während der Sanierung kariöser Zähne und bei operativen Eingriffen an anderer Stelle sollten Patienten mit dauerhaft implantiertem CVAD eine antibakterielle Chemoprophylaxe entsprechend den individuellen Umständen und dem zu erwartenden Keimspektrum erhalten (IIB).

6.7. Partikelfilter, Bakterienfilter und nadellose Blutentnahmesysteme

Parenteral verabreichte Lösungen, insbesondere Mischinfusionen, enthalten Partikel (Glas, Gummi, Plastik) und mit bloßem Auge nicht sichtbare Mikroaggregate (18,173). Puntis et al (1992) fanden in der parenteralen Ernährung eines 3000g schweren

AK Qualitätssicherung: GPOH Empfehlung zentralvenöse Katheter

Neugeborenen 37.000 Partikel zwischen 2 und 100µm/Tag, wobei diese zu 80% aus der Lipidinfusion stammten (179). Durch Partikelfilter kann die Phlebitisrate bei periphervenösen Zugängen signifikant gesenkt werden (18,241). Es gibt eine Reihe von Hinweisen, bislang jedoch keinen Beweis dafür, dass über den CVAD infundierte Partikel mit einem Durchmesser über 5 µm im Kapillarbett der Lunge die pulmonale Mikrozirkulation beeinträchtigen (18). Patientennah angebrachte Partikelfilter sollen dies vermeiden und sind außerdem so konstruiert, dass sie Luft aus dem Infusionssystem abscheiden (18) und damit eine Luftembolie sicher verhindern (257).

Mikrofilter (Porenweite 0,22µm) haben jedoch auch Nachteile. Sie können Medikamente adsorbieren und sind für die Verabreichung von Emulsionen (z.B. Lipidlösungen, liposomales Amphotericin B), Blut- und Blutprodukten (auch Immunglobulinen) nicht geeignet. Eine Blutentnahme ist über einen Mikrofilter nicht möglich.

In der Kliniksapotheke unter LAF-Bedingungen (Reinraum der Klasse A) zubereitete Mischinfusionen sollten partikelfiltriert werden, um Ablagerungen im Lungenkapillarsystem zu minimieren (IIC).

Bei der Zubereitung von Infusionslösungen besteht die Möglichkeit der bakteriellen Kontamination, deren Übertragung auf den Patienten durch inline-Mikrofilter verhindert werden kann. Newall et al. fanden jedoch in einer prospektiven Untersuchung mit 19.221 CVAD-Tagen (88 Kinder, Beobachtungszeitraum 24 Monate) keinen Unterschiede in

der Infektionsrate in Abhängigkeit von der Frage, ob Bakterienfilter (2µm) eingesetzt wurden, oder nicht (167). Mikrofilter verhindern nicht die – bei immunsupprimierten Patienten unter einer zytotoxischen Chemotherapie wahrscheinlich quantitativ bedeutsameren - von der Eintrittsstelle des TCVAD oder der Punktionsstelle des ICVIP ausgehenden Infektionen. Der wirtschaftliche Vorteil eines verlängerten Systemwechsel-Intervalls beim Einsatz von Mikrofiltern wird durch die aktuell geltenden Empfehlungen neutralisiert.

Zum Einsatz von 0,2µm inline Filtern mit dem Ziel der Prävention CVAD-assoziiierter Infektionen bei pädiatrisch onkologischen Patienten kann keine evidenzbasierte Empfehlung abgegeben werden (IIC).

Zwei Studie berichten über eine Zunahme CVAD-assoziiierter Infektionen im Zusammenhang mit dem Einsatz von speziellen Verschlussventilen (needleless infusion devices). Diese wurden nur alle 6 Tage gewechselt und konnten mit einer Spritze zur Blutentnahme oder einem System zur Infusion verbunden werden (113,146).

7. Prävention thrombotischer Komplikationen

7.1. Voraussetzungen

Der Einsatz von CVAD ist der bedeutendste (iatrogene) Risikofaktor für die Entstehung tiefer Venenthrombosen und Thrombembolien im Kindesalter (141.158,204). Über 50% aller tiefen Venenthrombosen bei Kindern (über 80% bei Früh- und Neugeborenen) sind CVAD-assoziiert (159).

CVAD-assoziierte Thromben und CVAD-assoziierte, durch Koagulase-negative Staphylokokken hervorgerufene Infektionen, begünstigen sich gegenseitig und treten häufig gemeinsam auf (23,118,185,205). Der Einsatz von Asparaginase in der Chemotherapie der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter und die damit verbundene Erniedrigung der Antithrombin III Konzentration im Plasma, erhöht das Risiko CVAD-assoziiertes, phlebographische gesicherter Thrombosen auf bis zu 37% (5,118,144, 159). Zudem wurden eine Reihe hereditärer prothrombotischer Risikofaktoren beschrieben (Aktivierte Protein C [APC]-Resistenz mit Factor V G1691A Mutation, Prothrombin G20210A-Mutation, Mangel an Protein C, Protein S oder Antithrombin III, erhöhtes Lipoprotein (a), Homocysteinämie, Nachweis von Lupus-Antikoagulans), deren Vorliegen möglicherweise das Auftreten CVAD-assoziiertes Thrombosen begünstigt (118) (weiterführende Hinweise bei 5,29,122,159, 170,260). Die Inzidenz CVAD-assoziiertes Thrombosen und Thrombembolien bei pädiatrisch onkologischen Patienten wird in der klinischen Praxis unterschätzt, da

- eine gezielte Diagnostik (Doppler-Sonographie, Phlebographie, Angio-MRT) in der Regel erst bei CVAD-Dysfunktion, bei symptomatischen Patienten mit Thrombose-/Infektionszeichen oder bei Patienten mit hereditären Thrombophilie-Risikofaktoren stattfindet (82,118).
- Katheter-assoziierte Thromben in der Echokardiographie in bis zu 80% übersehen werden (5,56,159).

- septische Lungenembolien bei Patienten mit Sepsis und Organversagen nicht diagnostiziert werden (158).

Zwei Studien mit pädiatrisch onkologischen Patienten beschreiben (ohne phlebographische Bestätigung) die Prävalenz CVAD-assoziiertes Thrombosen mit 8% (121) und 12% (256). Wilimas et al. (1998) berichten über Thrombosen, die bis zu 30 Monate nach Explantation des CVAD aufgetreten sind (256). Glaser et al. (2001) führten bei 24 pädiatrisch onkologischen Patienten unmittelbar vor der Explantation eines mindestens 6 Monate in Gebrauch befindlichen ICVIP eine Kontrastdarstellung über ipsilateral gelegene Kubitalvenen durch. Bei 12 von 24 (50%) fanden sich radiologische Hinweise auf eine Thrombosierung (in 7 von 12 Fällen (58%) ohne klinische Hinweise) (82). Molinari et al. (2001) untersuchten retrospektiv die Inzidenz von TCAD-assoziierten Thrombembolien bei 308 pädiatrisch-onkologischen Patienten (362 Hickman Katheter) (158). Ein Teil der Patienten hatte zur Prophylaxe der Venookklusiven Erkrankung der Leber eine kontinuierliche Heparininfusion (100U/kg/Tag) im zeitlichen Kontext der KMT erhalten. Bei keinem Patienten kam es unter der Prophylaxe zur CVAD-assoziierten Thrombose. Es fanden sich atriale, an der Katheterspitze gelegene Thrombi bei drei Kindern und tiefe Venenthrombosen bei 4 Kindern (zusammen 2,3%). Knöfler et al. (1999) fanden im Verlauf von 77 Patienten bei 11 (14%) eine venöse Thrombose, die in drei Fällen mit einer *S. epidermidis*-Sepsis und in zwei Fällen mit Asparaginase assoziiert war. Bei 17 Patienten (23%) lag ein isolierter oder kombinierter hereditärer Thrombophilie-Risikofaktor vor. Bei

allen drei Patienten mit kombiniertem heterozygoten Risikofaktor kam es zu einer CVAD-assoziierten Thrombose (118). Mauz-Körholz et al. (1999) berichten von 10 Thrombosen unter 684 Kindern mit ALL (1,5%), die nach dem COALL 92 / 97 Protokoll behandelt wurden. Sieben von 10 Thrombosen traten CVAD-assoziiert auf, 2 von 10 im Rahmen einer Sepsis, 5 von 8 ohne Infektionszeichen nach Asparaginase / Dexamethason (im COALL Protokoll erst zur Reinduktionstherapie) (144). Journeycake et al. (2001) beschreiben ICVIP-assoziierte Thrombosen bei 9 von 15 phlebographisch untersuchten Knaben mit schwerer Hämophilie A, deren ICVIP länger als 48 Monate in Gebrauch war (111).

Bei pädiatrisch-onkologischen Patienten, denen für die intensive Chemotherapie ein dauerhafter CVAD implantiert wird und deren Chemotherapieregime den Einsatz von Asparaginase vorsieht, sollten im Rahmen des initialen Laborprogramms hereditäre Formen der Thrombophilie (insbesondere APC-Resistenz mit Faktor V G1691A Mutation, Prothrombin G20210A-Mutation, Mangel an Protein C, Protein S oder Antithrombin III und Homocysteinämie) ausgeschlossen werden (IB).

Dies gilt besonders für alle Patienten mit thrombembolischen Ereignissen in der Eigen- oder Familienanamnese.

Die Frage, ob die regelmäßige Substitution von Antithrombin III bei Patienten mit Asparaginase-induziertem Antithrombin III Mangel das Risiko CVAD-assoziiertes Thrombosen und Thrombembolien reduziert, wird zur Zeit in einer großen nord-

amerikanischen Studie (159). und in einer Begleitstudie zum ALL BFM 2000 Protokoll (Thrombotect Add-on Interventions-studie; Kontakt: Frau Dr. Greiner Tel: 0041-712437336) untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien müssen abgewartet und auch vor dem Hintergrund der Kosten-Nutzen-Relation analysiert werden.

Keine Empfehlung zur Substitution von Antithrombin III bei CVAD und Asparaginase-induziertem Antithrombin III-Mangel (IIIC).

7.2. Spülung und Block

Nach einer Metaanalyse aller bis 1998 verfügbaren randomisierten und kontrollierten Studien senkt der prophylaktische Einsatz von Heparin die Rate CVAD-assoziiierter Thrombosen (RR 0,43; CI95 0,23-0,78), reduziert die Wahrscheinlichkeit der bakteriellen Kolonisation des Katheters (RR0,18; CI95 0,06-0,60) und reduziert möglicherweise auch die Rate CVAD-assoziiierter Bakteriämien (RR 0,26; CI95 0,07-1,03) (193). Allerdings kommt die einzige in diese Metaanalyse aufgenommene Arbeit mit pädiatrisch-onkologischen Patienten und TCVAD (232) zu dem Ergebnis, dass Heparin zur Spülung von CVAD entbehrlich ist und diese auch durch wöchentliche Spülungen mit NaCl 0.9% offen gehalten werden können. Die Aussagekraft dieser Studie wird durch die sehr kleine Patientenzahl (n=14) die unzureichende Kontrolle (offenes cross-over Design) und die unzureichenden Endpunkte (mechanische Komplikationen, Echokardiographie) stark eingeschränkt. In einer zweiten, diesmal doppelblind-randomisierten und kontrollierten Studie (255), berichtete die gleiche AK Qualitätssicherung: GPOH Empfehlung zentralvenöse Katheter

Arbeitsgruppe von einer signifikanten Zunahme bakteriell besiedelter CVAD und begründet dies mit dem (ohne Heparin) in der Spüllösung fehlenden bakteriostatischen Zusatz von Benzylalkohol. Durch den Zusatz von 1% Benzylalkohol zum sterilen NaCl 0.9% konnte das Zeitintervall bis zur ersten CVAD-Infektion signifikant verlängert werden (64 ± 34 Tage vs. 146 ± 27 Tage $p < 0,001$) (255). Die Inzidenzdichte der CVAD-assoziierten Infektionen unter diesem Regime war jedoch mit 5,4/1000 Anwendungstage (ambulante plus stationäre Anwendung!) außerordentlich hoch. Dollery et al. (1994) empfehlen für Kinder mit Langzeit-parenteraler Ernährung den Zusatz von 3 IU/ml Heparin zur TPN-Lösung, weisen jedoch auch darauf hin, dass dies die Entstehung einer Osteoporose begünstigt und möglicherweise die Stabilität der TPN-Lösung beeinträchtigt (56). Pierce et al. (2000) konnten in einer prospektiv randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Studie mit 200 Patienten einer pädiatrischen Intensivstation nachweisen, dass der Einsatz von nicht getunnelter, heparinbeschichteten ZVK die Inzidenz infektiöser und thrombotischer Komplikationen hochsignifikant senkt (175). Die Number needed to treat (Zahl der Systeme mit Heparinbeschichtung um ein Ereignis zu verhindern) betrug dabei für den Endpunkt Infektion (mit positiver Blutkultur) 3 – 5 und für den Endpunkt Thrombose 6 – 33, weshalb die vergleichsweise billige Heparinbeschichtung eine kostengünstige Intervention darstellte. Der positive Effekt der Heparinbeschichtung hielt bis zu 45 Tage (= maximale Liegedauer) an. Ebenso günstige Resultate sowohl für thrombotische als auch für infektiöse ZVK-assoziierte Komplikationen ergab eine kleinere (n= 50) prospektiv randomisierte und

kontrollierte Studie von Krafte-Jacobs et al. (1995) (123). Positive Blutkulturen wurden in dieser Studie bei 38% aller Patienten mit ZVK-assoziiierter Thrombose und 3% aller Patienten ohne ZVK-assoziierte Thrombose gefunden ($p = 0.001$). Hentschel et al. (1999) beobachteten in einer 12monatigen prospektiven Untersuchung (insgesamt 292 intravaskuläre Katheter bei 130 neonatologischen und pädiatrischen Intensivpatienten) keine thrombotischen Komplikationen unter einer kontinuierlichen Heparin-Gabe mit 100IU/kg/Tag über den Katheter (96).

Root et al. (1988) konnten in vitro nachweisen, dass *Natrium*-EDTA (20mg/ml) nicht nur als Antikoagulans zum Spülen und Blocken von CVAD geeignet ist, sondern zusätzlich einen in der Wirksamkeit mit Vancomycin vergleichbaren antibakteriellen Effekt gegen *Staphylococcus epidermidis* aufweist (203). Diese Ergebnisse sind bislang nicht in weiterführenden Studien auf ihre praktische Bedeutung überprüft worden.

Die fest etablierte Praxis, das Lumen des TCVAD durch regelmäßige Heparin/NaCl 0.9%-Spülungen (meist 10 U/ml in 10ml) und durch einen Heparin-Block (meist 100 U/ml in 2ml) offen zu halten, beruht nicht auf kontrollierten Studien, sollte jedoch aufgrund der beschriebenen Zusammenhänge zwischen (Mikro-) Thrombosierung und Infektion beibehalten werden, solange keine anders lautende wissenschaftliche Evidenz vorliegt (III C).

Auch wenn die immunologisch vermittelte Form der Heparin-induzierten Thrombozytopenie im Kindesalter extrem selten vorzukommen scheint (162), muss bei

Kindern mit plötzlich nach / unter Heparin-Gabe auftretender Thrombozytopenie und Thrombose an diese potentiell lebensbedrohliche Komplikation gedacht werden (237,159) (IA).

7.3. Intraluminale Blutgerinnsel

Barzaghi et al. (1995) beobachteten prospektiv (38 pädiatrisch onkologische Patienten) das Auftreten von Blutgerinnseln in der Blocklösung von Hickman-Kathetern, die jeden zweiten Tag mit 3ml Heparin/NaCl 0.9% (200 IU/ml) gespült wurden. Bei 70% der Patienten fanden sich im Verlauf Blutgerinnsel im Block. Die Verdopplung der Heparindosis auf 400 IU/ml blieb ohne Effekt. Lediglich der Zusatz von Urokinase (10.000 IU) zu einer Heparin/NaCl 0.9% Lösung mit 400 IU/ml führte zu einer signifikanten Verminderung der Gerinnselbildung (23). CVAD-assoziierte Infektionen wurden ausschließlich bei Patienten mit Blutgerinnseln im Block beobachtet. Biagi et al. (1997) fanden bei 42% aller Hickman- und 12% aller Groshong-Katheter mindestens einmal Blutgerinnsel (bis zu 1cm Länge) im Block (28). Nach bislang nur als Abstrakt publizierten Daten von Fraschini et al (1991) reduziert Urokinase (10.000 IU) bei erwachsenen Malignompatienten mit ICVIP im Vergleich mit Heparin (500 IU/ml) die Inzidenz ICVP-assoziiierter Bakteriämien (71). Huckenberry et al. (1989) behandelten alle Katheterokklusionen in ihrer Patientenpopulation (82 ICVIP) erfolgreich mit Urokinase-Instillationen (5000U/ml) (100). Winthrop et al. (1984) instillierten 5000 Einheiten Urokinase in 2ml NaCl 0.9% für zwei Stunden in das Lumen von 21 intraluminale thrombosierte TCVAD bei 14 pädiatrisch onkologischen Patienten. In 12 von 21 Fällen

war diese Maßnahme sofort erfolgreich, bei 3 TCVAD kam es zur Katheterruptur, zwei Katheter blieben partiell verschlossen, vier Katheter mussten explantiert werden (258). Bagnall et al. (1989) berichten über die erfolgreiche intraluminale Thrombolyse bei 11 von 12 CVAD, die zuvor durch zweimalige Instillation von Urokinase (5.000 und 10.000 U für jeweils 4 Stunden) nicht wieder eröffnet werden konnten. Dabei wurde Urokinase als Dauerinfusion mit 200 U/kg/Stunde (bei einem Patienten mit ZNS-Tumor mit 100 U/kg/h über 24 – 48 Stunden verabreicht. Lediglich bei einem ICVP, dessen Kammer vollständig durch Fibringerinnsel verlegt war, kam es nicht zur Wiedereröffnung des Lumens. Unerwünschte Wirkungen (insbesondere auch systemisch messbare Effekte der Urokinaseapplikation) wurden nicht beobachtet (19). Wenn Urokinase nicht effektiv ist, kann in zweiter Linie (wegen der hohen Kosten) rekombinanter Gewebefibrinolyse-Aktivator (rtPA) in den CVAD instilliert werden (≤ 10 kg 0,5mg in 1–3ml; > 10 kg 1-2mg in 1–3ml NaCl 0.9% je nach Volumen des CVAD) (86,159).

Bei Nachweis von Blutgerinnseln im aspirierten CVAD-Block oder bei V.a. einen intraluminale gelegenen Thrombus sollte der CVAD für 4 – 24 Stunden mit Urokinase (Urokinase Medac®) geblockt werden (3kg - 10 kg 2500 IE, über 10 kg 5000 IE., über 25 kg 10.000 IE) (IIB).

Alternativ zur Urokinase-Instillation kann unter Beachtung der Kontraindikationen eine niedrig dosierte Urokinase-Dauerinfusion mit 200 U/kg/Stunde für 24 – 48 Stunden oder die Instillation von rtPA versucht werden (IIB).

Nicht auf das Lumen und die Spitze des CVAD begrenzte Thromben bedürfen einer individualisierten, systemisch wirksamen thrombolytischen Therapie, auf deren Einzelheiten an dieser Stelle nicht eingegangen wird (siehe 5,122,153,159).

7.4. Wechsel des Heparin-Blocks bei „ruhendem“ ICVIP

Ob der Heparinblock bei ruhendem ICVIP (ohne Huber-Nadel) in regelmäßigen Abständen gewechselt und der ICVIP gespült werden muss, ist bislang nicht in kontrollierten Studien untersucht worden. Kock et al. (1996) empfehlen in einer retrospektiven Analyse von 1000 ICVIP Implantationen (alle Patienten älter als 14 Jahre) die Spülung und Instillation eines sterilen Heparinblocks alle 4 Wochen (119), Huckenberry et al. (1989) wechselten den Heparinblock beim ICVIP alle 4 – 6 Wochen (100). Es gibt jedoch keine kontrollierten Studien, die dieses Vorgehen rechtfertigen. Tatsächlich geht mit jeder erneuten Punktion des ICVIP – in diesem Fall nur zum Wechsel des Heparinblocks – eine erhöhte Infektionsgefährdung einher. Nach eigener Erfahrung können lege artis geblockte ICVIP über Monate bis Jahre ruhen, ohne dass es zu einem Verschluss des Systems kommt.

Keine Empfehlung zum Wechsel des Heparinblocks bei „ruhenden“ ICVIP (IIIC).

7.5. Prophylaxe CVAD-assoziiertes Thrombosen mit niedermolekularem Heparin [LMWH]

Ob pädiatrisch onkologische Patienten mit thrombotischen Ereignissen in der Eigen- oder Familienanamnese oder bei Nachweis von hereditären Thrombophilie-Risikofaktoren nach Implantation eines CVAD von einer Prophylaxe mit LMWH profitieren, wird zur Zeit in einer kooperativen Begleitstudie des ALL-BFM 2000 Protokolls untersucht (Thrombotect Add-on Interventionsstudie; Kontakt: Frau Dr. Greiner Tel: 0041-712437336). Auch Patienten, die mit LMWH behandelt werden, benötigen ausreichende Antithrombin III Spiegel.

Die Entscheidung für oder gegen eine Prophylaxe mit LMWH zur Vermeidung CVAD-assoziiertes Thrombosen muss zum jetzigen Zeitpunkt noch im Einzelfall unter Berücksichtigung der individuell gegebenen Kontraindikationen gefällt werden (IIC).

Es gibt bislang keine kontrollierten Studien zum Einsatz von LMWH bei Patienten mit ausgeprägter Thrombozytopenie ($< 50 \times 10^9/L$).

Bei thrombozytopenischen Patienten sollte die Prophylaxe mit LMWH ausgesetzt werden, wenn die Thrombozytenzahl unter $30.000/\mu l$ abfällt, auch wenn der Patient keine Zeichen einer klinischen Blutungsneigung bietet (IIC).

Bei Patienten mit ALL, die während der Induktionstherapie Asparaginase und Prednison / Dexamethason erhalten, kann eine Strategie darin bestehen, den CVAD erst nach der Induktionsphase zu implantieren (z.B. erst nach Ende Phase I Prot. I im Protokoll ALL-AK Qualitätssicherung: GPOH Empfehlung zentralvenöse Katheter

BFM 2000). In der Regel liegen zu diesem Zeitpunkt auch die Untersuchungsergebnisse zu den hereditären Thrombophiliefaktoren vor.

8. Management infizierter CVAD

8.1. In situ Therapie

Die meisten Episoden einer CVAD-assoziierten Bakteriämie können ohne Explantation des dauerhaften CVAD geheilt werden (68,110,177,198,251). Bei Riikonen et al (1993) konnten 94% aller Episoden mit febriler Neutropenie und 78% aller dokumentierten Bakteriämien erfolgreich in situ behandelt werden (198). In zwei prospektiven Studien zur empirischen antibakteriellen Chemotherapie wurde nur bei 10 von insgesamt 500 Episoden (2%) einer CVAD-assoziierten febrilen Neutropenie die chirurgische Explantation des CVAD im Verlauf erforderlich, um eine Entfieberung des Patienten zu erreichen (66,67). Im Verlauf einer prospektiven Surveillance-studie nosokomialer Infektionen, wurden 85% aller TCVAD-assoziierten Infektionen und 75% aller ICVIP-assoziierten Infektionen durch antibakterielle Chemotherapie ohne chirurgische Intervention geheilt. Insgesamt mussten während des 10monatigen Studienzeitraumes 2 von 32 TCVAD (6.3%) und 4 von 60 ICVIP (6.7%) bei erfolgloser in situ Behandlung explantiert werden (225). Auch bei einer nach den Ergebnissen des Antibiogramms modifizierten, gezielten ABCT sollte vor dem Absetzen der Behandlung mindestens ein negatives Blutkulturergebnis vorliegen (66,67). Keine der bei Shapiro et al. 1982 dokumentierten TCVAD-Infektionen trat während einer Neutropeniephase auf (216).

Auch Gorelick et al. 1991 fanden keinen signifikanten Unterschied in der Bakteriämierate zwischen neutropenischen und nicht neutropenischen febrilen, pädiatrisch onkologischen Patienten, insofern diese einen CVAD hatten (84).

Bei allen pädiatrisch-onkologischen Patienten mit dauerhaft implantiertem CVAD sollte bei Fieber - unabhängig von der aktuellen Leukozytenzahl (auch ohne Granulozytopenie) – an eine Infektion des CVAD gedacht werden.

Eine empirische antibakterielle Chemotherapie, die bei negativer Blutkultur und klinischer Besserung nach 48-72 Stunden beendet werden kann, ist auch bei nicht neutropenischen Patienten mit CVAD zu erwägen, solange sie sich in der intensiven Phase der Chemotherapie befinden (IB).

Bei Verdacht auf eine Infektion des TCVAD oder ICVIP bei pädiatrisch onkologischen Patienten ist vor der Explantation des Systems i. d. R. der Versuch einer (im Verlauf an die Empfindlichkeitstestung des aus der Blutkultur isolierten Infektionserregers angepassten) in situ Therapie über den CVAD gerechtfertigt (IB).

Ein intraluminal infizierter dauerhafter CVAD sollte explantiert werden, wenn unter einer in vitro effektiven antibakteriellen Chemotherapie mit adjuvanten Einsatz von Urokinase nach mehr als 72 Stunden weiterhin Erreger in der Blutkultur nachweisbar sind (IB) oder früher, falls sich Vitalzeichen und Allgemeinzustand des Patienten unter der in situ Behandlung deutlich verschlechtern (IB).

Bei positiver Blutkultur sollte die antibakterielle Chemotherapie einer CVAD-assoziierten Infektion bei pädiatrisch onkologischen Patienten nach klinischer Genesung frühestens nach 7 Tagen, möglichst nach Rekonvaleszenz der neutrophilen Granulozyten und nach mindestens zwei sterilen Kontrollen der aus dem CVAD entnommenen Blutkultur beendet werden. (IIC).

8.2. Vancomycin oder Teicoplanin ?

Teicoplanin bietet gegenüber Vancomycin mit Ausnahme höheren Therapiekosten einige Vorteile. Es ist besser verträglich (weniger Oto- und Nephrotoxizität v.a. in Kombination mit Aminoglycosiden und anderen nephrotoxischen Medikamenten, seltener „red man syndrome“ und andere Exantheme). Ein Monitoring der Plasmaspiegel ist nicht erforderlich. Teicoplanin kann einmal täglich appliziert werden (nach zwei initialen Einzeldosen im Abstand von 12 Stunden) (33,105). Nach unserer Erfahrung ist es möglich, Teicoplanin ambulant als langsamen intravenösen Bolus zu verabreichen. Dies ist allerdings im Kontext der CVAD-Infektion aus pharmakodynamischen Gründen (zu kurze Verweildauer im Katheterlumen) nicht zu empfehlen (132). Gerade die Option der ambulanten Fortsetzung einer stationär begonnenen Behandlung mit Teicoplanin macht dieses Antibiotikum für Patienten und Behandlungsteam besonders attraktiv im Einsatz gegen *mikrobiologisch gesicherte*, grampositive, CVAD-assoziierte Infektionen. Nur sehr selten werden den Koagulase-negativen Staphylokokken Teico-resistente KNS (oft *Staphylococcus haemolyticus*)

nachgewiesen, während Methicillin-resistente KNS sehr häufig vorkommen.

In der Therapie mikrobiologisch gesicherter, grampositiver CVAD-assoziiierter Infektionen sollte aufgrund der geringeren Toxizität, der Verabreichung in einer Einzeldosis pro Tag und der fehlenden Notwendigkeit eines drug monitoring in der pädiatrischen Onkologie vorrangig Teicoplanin eingesetzt werden, wenn Glycopeptide zur Behandlung erforderlich sind (IB).

8.3. Einsatz von Urokinase in der Therapie von CVAD-Infektionen

Ergebnisse von in vitro Experimenten zur Pathogenese von Katheterinfektionen (41,210), Anwendungsbeobachtungen (13,64) und klinische Studien (110,127) sprechen für den Einsatz von Urokinase bei grampositiven Katheterinfektionen. Hintergrund ist die Beobachtung, dass die Wirksamkeit von ABCT durch Fibrin und die extrazelluläre Schleimmatrix von Bakterien reduziert wird (33). Die für den Einsatz von Urokinase erforderliche ärztliche Anordnung wird durch die Einführung eines abteilungseigenen „Urokinase-Standards“ vereinfacht (114).

Urokinase (Urokinase HS medac® 10.000 I.E.) wird mit sterilem Aqua dest. verdünnt (4ml 2500 I.E./ml; 2 ml 5000 I.E./ml; 1 ml = 10000 I.E./ml). Das instillierte Volumen sollte dem Lumen des CVAD entsprechen. Bei doppelumigen Systemen ist die Gesamtdosis auf beide Lumina zu verteilen. Das in unserer Abteilung übliche Dosierungsschema lautet: 3kg - 10 kg 2500 E, über 10 kg 5000 E und über 25 kg 10.000 E. Diese Dosis erhöht bei Patienten mit ausreichendem plasmatischem Gerinnungspotential das Blutungsrisiko nicht.

AK Qualitätssicherung: GPOH Empfehlung zentralvenöse Katheter

Dabei ist erwähnenswert, dass zur Durchführung einer Lysetherapie im Kindesalter initial 4400 E Urokinase *pro kg Körpergewicht*, gefolgt von 4400 E/kg/h als Dauerinfusion verabreicht werden (122). Nach Ablauf der geplanten Verweildauer (mind. 2 h, besser: ≥ 4 h) wird erneut unter sterilen Bedingungen der Urokinaseblock aspiriert und für eine aerobe Blutkultur verwendet. Dann wird der ZVK mit NaCl 0,9% / Heparin 10E/ml gespült und möglichst sofort an die Antibiotika-Infusion angeschlossen. Eine Wiederholung dieser Prozedur nach 24 Stunden ist sinnvoll (110). Jones et al. konnten auf diese Weise 59 von 67 (88%) CVAD-assoziierte, grampositive Bakteriämien erfolgreich in situ behandeln (110). Das Spülen des CVAD mit Urokinase (anstelle einer längeren Einwirkzeit über den Block) hat sich im Zusammenhang mit der Behandlung von CVAD-Infektionen nicht als vorteilhaft erwiesen (127). Atkinson et al. (1998) fanden keinen Vorteil beim Einsatz von Urokinase (52 TCVAD, 11 ICVIP), wobei eine (Teil-)Thrombosierung des CVAD in dieser prospektiv randomisierten Studie zuvor durch Kontrastdarstellung ausgeschlossen wurde (14). Bei Patienten, in deren Vorgeschichte der Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Urokinase geäußert wurde, ist Urokinase kontraindiziert. Mit einem Blutdruckabfall beim Spülen eines infizierten Katheters ist auch ohne Urokinase prinzipiell zu rechnen. Bis heute (04/2002) ist in mehr als 20 Jahren erst eine anaphylaktoide Reaktion beim Einsatz des hier empfohlenen Urokinase-Präparates (seit 1980 in Deutschland zugelassen) gemeldet worden. Dabei handelte es sich um einen Patienten, dem außer Urokinase noch Chloramphenicol, Gentamicin und Kanamycin gegeben wurde.

Der kausale Zusammenhang mit Urokinase wurde in diesem Fall nicht bewiesen (persönl. Kommunikation mit Frau Dr. med. Waldeyer, Leiterin des Referats Arzneimittelsicherheit der Firma medac, Wedel). Wenn sich aus dem Katheter nach Ablauf der Verweildauer kein Blut aspirieren lässt, kann der Urokinaseblock somit auch vom Pflegepersonal gefahrlos systemisch appliziert werden.

Urokinase sollte in einer auf das Körpergewicht bezogenen, niedrigen Dosierung als intermittierender Urokinaseblock vor der Antibiotika-Infusion bei der in situ Therapie grampositiver, CVAD-assoziiertes Bakteriämien eingesetzt werden (IB).

8.4. Antibiotische Blockbehandlung (Antibiotic-Lock Technique, ALT)

Bei dieser Form der Behandlung besiedelter oder infizierter CVAD wird ein nach der Empfindlichkeitsprüfung des in der Blutkultur isolierten Erregers wirksames Antibiotikum in NaCl 0.9% (152) oder Kombination mit Heparin (100E/ml) in den CVAD instilliert. Dieser antibakterielle Block wird alle 12 – 24 Stunden gewechselt (150).

Unter bestimmten Voraussetzungen können bakteriell besiedelte CVAD und sowohl klinisch als auch bakteriologisch erfolgreich konventionell anbehandelte CVAD-Infektionen mit ALT (weiter-)behandelt werden (modifiziert nach Johnson et al. 1994):

- Sterile periphervenöse Blutkultur (mit Ausnahme der ersten, vor Beginn der Therapie entnommenen).
- Keine lokale Infektion an anderer Stelle (sekundäre Bakteriämie).

- Guter Allgemeinzustand, stabile Vitalzeichen (keine Sepsis), Lebensalter 6 oder mehr Jahre, Granulozytenzahl > 500 / μ l (steigend).
- Kompatibilität des Antibiotikums in der erwünschten Konzentration in Kombination mit Heparin (100E/ml) ist erwiesen (47,69,145).
- Kein Nachweis eines Infektionserregers, der aufgrund seiner hohen Pathogenität eine systemische antibakterielle Chemotherapie erfordert.

In diesem Kontext sind bei pädiatrisch onkologischen Patienten strengere Maßstäbe anzusetzen als bei Patienten ohne maligne Grunderkrankung oder Immundefekt. Die ALT kann daher nur adjuvant zur systemischen ABCT oder zur Therapie von durch KNS ausgelöste Katheterbesiedlungen eingesetzt werden bei Patienten mit ausreichender Knochenmarkfunktion sicher eingesetzt werden. Eine Reihe von Vorteilen sprechen unter diesen (nicht sehr häufig gemeinsam auftretenden) Voraussetzungen für die ALT. Es werden am Ort der Besiedlung oder Infektion (Katheterlumen) über einen langen Zeitraum sehr hohe Konzentrationen des Antibiotikums erreicht. Unerwünschten Wirkungen sind unwahrscheinlich, da keine systemische Exposition stattfindet. Daher ist (bei Aminoglycosiden und Vancomycin) auch keine Bestimmung von Serumspiegeln während der ALT erforderlich. Eine erfolgreiche ambulante ALT-Therapie nach zwei bis drei Tagen stationärer Überwachung bedeutet eine erhebliche Kostenersparnis und einen Gewinn an Lebensqualität für die Patienten. Nicht aus den Augen verloren werden darf, dass diese auf den ersten Blick so attraktive Methode

bisher nicht in ausreichend großen (onkologischen) Patientenkollektiven in einem prospektiv randomisierten Studiendesign untersucht wurde (27,199).

Die Antibiotika-Block-Technik sollte bei pädiatrisch onkologischen Patienten nur begleitend zur systemischen antibakteriellen Chemotherapie oder (bei ausreichender Knochenmarkfunktion) zur Sanierung von CVAD eingesetzt werden, die mit KNS besiedelt sind (IIC).

Die Kombination von Vancomycinlösung (25µg/ml d.h. 2,5mg auf 100 ml NaCl 0,9%) und Heparin 100E/ml (10.000 E auf 100ml NaCl 0,9%) ist nach eigenen Untersuchungen über mindestens 14 Tage stabil. Daghistani et al. 1996 kamen zu gleichen Resultaten mit Heparin 100 E/ml plus NaCl 0,9% plus Vancomycin 25 µg/ml plus Amikacin 25 µg/ml (47). McCarthy et al. (1995) behandelten in situ mit Teicoplanin (400mg/3ml) je nach ZVK-Größe mit 0,6 – 1,2ml plus 100 E Heparin (0,1ml einer Lösung mit 1000 U/ml) (145). Vorbereitete Ampullen zur ALT müssen sorgfältig vor Kontamination durch Bakterien und Pilze geschützt und bei Vorratshaltung über mehr als 24 Stunden (im Kühlschrank) bei der Herstellung sterilfiltriert werden.

8.5. Frühzeitige Explantation des infizierten CVAD

Bei Nachweis bestimmter Infektionserreger in der Blutkultur ist die frühzeitige Explantation des CVAD zu erwägen, wenn der CVAD (auch die Eintrittsstelle des TCVAD) mit hoher Wahrscheinlichkeit die Infektionsquelle darstellt (IB):

Staphylococcus aureus (36,58,186)

atypischer Mycobakterien (187)

Candida spp. (4,51,62,168)

Lokalinfektion durch Aspergillus spp.

(3,26, 128).

Bei Tunnelinfektion am TCVAD, Infektion der subkutanen Tasche am ICVIP. bei Nachweis eines Thrombus oder einer Thrombophlebitis/Endokarditis an der ZVK-Spitze (cave septische Embolie) und bei Auftreten septischer Infiltrate (Haut, *Pseudomonas spp.*!), ist der infizierte CVAD umgehend zu entfernen (IB).

8.6. Konservative Behandlung bei Nachweis von *Staphylococcus aureus*

Für die konservative Therapie der CVAD-assoziierten Infektion mit Nachweis von *Staphylococcus aureus* in Abstrich, Wundsekret und Blutkultur ist zu empfehlen (IB)

- Ausschluss eines Thrombus an der CVAD-Spitze, einer septischen Thrombose der V. cava superior.
- Ausschluss septischer Embolien und sekundärer Entzündungsherde.
- Ausschluss einer tiefen Wundinfektion, die i.d.R. nicht konservativ behandelt werden kann (ICVIP-Tasche, TCVAD-Tunnel) (58).
- Kombinationstherapie nach Empfindlichkeitsprüfung mit zwei Staphylokokken-wirksamen, antibakteriellen Chemotherapeutika.
- Therapiedauer mindestens 21 Tage, da sonst signifikant häufiger Rezidive beobachtet werden (186,188,108).

- Infektionen des Katheterlumens sollten begleitend mit Urokinase-Instillationen und ALT behandelt werden.

Das Risiko sekundärer eitriger Komplikationen ist auch unter einer gegen *Staphylococcus aureus* gerichteten ABCT mit 16% -24% sehr hoch (108,186) und muss gegen die Nachteile einer sofortigen Explantation des CVAD abgewogen werden.

9. Liegedauer

Das Vorhandensein eines CVAD erhöht das Risiko von thrombotischen, mechanischen und infektiösen Komplikationen und macht – beim TCVAD – eine regelmäßige Pflege (Spülung, Verbandwechsel) erforderlich.

Jeder TCVAD sollte so bald wie möglich (z.B. nach Abschluss der intensiven chemotherapeutischen Behandlung) wieder entfernt werden (IC).

Ein nicht mehr genutzter ICVIP besitzt keinen Kontakt zur Hautoberfläche, so dass nur der ohne Immunsuppression und Mukositis seltene hämatogene Infektionsweg in Frage kommt. Daher wird der ICVIP meist erst nach Abschluss der Gesamtbehandlung explantiert, bzw. wenn ein Rezidiv der Grunderkrankung zunehmend unwahrscheinlicher geworden ist.

Keine Empfehlung zur Explantation eines nicht mehr genutzten „ruhenden“ ICVIP bei pädiatrisch onkologischen Patienten (IIIC).

Teil III: Aspekte der Strukturqualität

1. Medizinproduktegesetz

Alle in der Praxis eingesetzten Materialien, den Katheter selbst oder andere Komponenten der Infusionstherapie betreffend, müssen den Vorgaben des Medizinproduktegesetzes [MPG] entsprechen ([1.MPG-ÄndG vom 6. August 1998](#)), was für den Anwender an der **CE-Kennzeichnung** der Produkte zu erkennen ist (§ 8 und §9 MPG).

Produkte ohne CE Kennzeichnung dürfen nicht eingesetzt werden (wichtig v.a. für Importartikel). Nach §26 unterliegt der Hersteller von Medizinprodukten zum Schutze der Gesundheit und zur Sicherheit der Patienten, der Anwender und Dritter vor Gefahren durch Medizinprodukte einer Überwachung durch das Bundesministerium für Gesundheit. Wenn bei der Anwendung eines Medizinproduktes ein Zwischenfall eingetreten ist und begründeter Anlass zu der Annahme besteht, dass der Zwischenfall auf einen Mangel in der Beschaffenheit des Medizinproduktes zurückzuführen ist, muss dieser Zwischenfall von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten dem Sicherheitsbeauftragten des Herstellers gemeldet werden. Dies gilt auch für zusammengesetzte System aus Komponenten mehrerer Hersteller, die gemeinsam sterilisiert werden. Das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) verwaltet alle entsprechenden Meldungen in einem Datenbank-gestützten Informationssystem.

2. Händehygiene

Die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des RKI zum Thema [Händehygiene](#) sollten der praktischen Anleitung aller Mitarbeiter zugrunde liegen.

Vor und nach jeder Manipulation am CVAD, sowie vor der Zubereitung von Infusionslösungen ist eine hygienische Händedesinfektion nach den Vorgaben der Empfehlung ‚Händehygiene‘ der RKI Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention durchzuführen (IB, IV).

3. Ausbildung und Schulung

Die unsachgemäße Pflege von CVAD erhöht das Risiko infektiöser, thrombotischer, mechanischer und hämorrhagischer Komplikationen und kann Gesundheit und Leben der Patienten gefährden.

Mit der eigenverantwortlichen Pflege von CVAD dürfen nur Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter beauftragt werden, die aufgrund ihres Ausbildungsstandes und nach sorgfältiger, kontrollierter Einarbeitung das erhöhte Infektionsrisiko für Patienten *und* Personal realisieren und ihr praktisches Handeln danach ausrichten können (IA, IV). Dieses gilt sowohl für das Pflegepersonal als auch für Ärztinnen und Ärzte.

Der Einsatz von speziell ausgebildetem und erfahrenem Personal, das ausschließlich mit der Anlage und Pflege zentralvenöser Katheter beauftragt ist und die gezielte Ausbildung des Personals („staff training“) senkt signifikant die Komplikationsrate und erhöht die Liegedauer von CVADs (37,106;115,126,178253).

Die gleichbleibend hohe Qualität der Versorgung beim Einsatz von CVAD sollte durch die Ausbildung des Behandlungsteams an Hand eines für alle verbindlichen, schriftlich fixierten Hygienestandards gewährleistet werden (IB). Dieser Hygienestandard sollte mindestens einmal innerhalb von 24 Monaten (bei gehäuftem Auftreten von Komplikationen sofort) einer kritischen Überarbeitung unterzogen werden (IC).

An der Erstellung und Überarbeitung des Hygienestandards sollten selbstverständlich erfahrene Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Pflegepersonals (insbesondere auch die Stationsleitung) beteiligt sein.

Regelmäßige Schulungen, die gezielt einzelne Aspekte der Prävention CVAD-assoziiertes Infektionen sowohl theoretisch als auch in praktischen Übungen aufarbeiten, werden empfohlen (IB).

4. Personalschlüssel

Nach Fridkin et al. (1996) sind personelle Unterbesetzung und Überbelegung unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Inzidenz nosokomialer katheter-assoziiertes Infektionen (75). Eine Reihe von Studien in anderen Patientenkollektiven weisen auf den Zusammenhang zwischen personeller Unterbesetzung und Überbelegung und einer erhöhten Inzidenz nosokomialer Infektionen hin (11,87,90,238). Auch das gut ausgebildete, hochmotivierte Personal in der pädiatrischen Onkologie kann bei Überbelegung zeitabhängige Maßnahmen der Infektionsprävention nicht mehr zuverlässig durchführen.

Die unter diesen Umständen regelhaft zu beobachtende Zunahme nosokomialer Infektionen ist in Zukunft vor dem Hintergrund der Neuordnung des Finanzierungssystems ein wichtiger Kostenfaktor.

Die den aktuellen Aufgaben angemessene Ausstattung mit qualifiziertem Pflegepersonal ist ein unabdingbarer Bestandteil der Infektionsprävention (IA).

5. Zubereitung von i.v. Lösungen und Medikamenten

Die mikrobielle Kontamination von i.v. verabreichten Lösungen kann septisch verlaufende Infektionen und den Tod des Patienten zur Folge haben (12,31,107,134, 143,244). Besondere Vorsicht ist geboten, wenn i.v. Medikamente oder verschiedene Komponenten der parenteralen Ernährung aus einem Gebinde auf mehrere Patienten verteilt werden (Mehr dosisampullen) (12,31).

In der Behandlung pädiatrisch onkologischer Patienten ist aus Gründen der Infektionsprävention die Zubereitung möglichst aller intravenös zu applizierenden Lösungen unter Laminar-flow-Bedingungen (mit regelmäßig gewarteten Werkbänken entsprechend der LAF DIN 12980 Typ H) zu empfehlen (IB).

6. Mikrobiologische Diagnostik

Die Diagnostik der Besiedlung oder Infektion eines CVAD sollte sich auf symptomatische Patienten beschränken und sich an einem schriftlich fixierten Standard orientieren (IB).

Hinweise zur diagnostischen Zuordnung febriler Episoden zum CVAD liefert [Tab. 2](#). Zur Reduzierung des iatrogenen Blutverlustes sollten (v.a. aerobe) Blutkulturflaschen für Probenvolumina zwischen 1 und 3 ml verfügbar sein. Die Blutkulturen nicht mit ABCT vorbehandelter Patienten sollten – wenn sie nicht umgehend im mikrobiologischen Labor weiter bearbeitet werden können - in einem auf der Station vorhandenen Brutschrank bei 37°C bebrütet werden.

Der Transport zum mikrobiologischen Labor ist - den lokalen Gegebenheiten angepasst - zu optimieren (kurze Transportzeit, stabile Temperatur, kein Materialverlust). Auf Seiten des Behandlungsteams ist die sorgfältige Beschriftung der Blutkulturflaschen und die Dokumentation der Diagnostik im Kurvenblatt essentiell. Das mikrobiologische Laboratorium muss gewährleisten, dass eine ‚positive‘ Blutkultur, die Ergebnisse der Gramfärbung, die Erregeridentifizierung und die Ergebnisse der Empfindlichkeitstestung auch an Sonn- und Feiertagen an das Behandlungsteam gemeldet werden.

Beim symptomatischen (in der Regel fiebernden) Patienten sind immer *vor* Beginn einer empirischen ABCT, bei anhaltendem Fieber zumindest an den ersten zwei Behandlungstagen einmal täglich und vor jeder Umstellung der ABCT Blutkulturen aus dem CVAD zu entnehmen (aerob, anaerob und fungal, bei doppelumigem Broviac aus beiden Katheterlumina) (IB).

Spezielle (kosten- und personalintensive) diagnostische Methoden, wie die quantitative Auswertung zentralvenös und peripher

entnommener Blutkulturen (38,196,150), die semiquantitative Abrollkultur der Katheterspitze nach Explantation eines CVAD (43,140, 219), das endoluminale Ausbürsten eines ZVK (116), die mikrobiologische Abstrichuntersuchung der Portreservoirs (57) und die Pulsfeld-Gelelektrophorese der bakteriellen Isolate (17), haben sich als Routinemethoden bei empirisch in situ behandelten pädiatrischen Patienten mit CVAD-assoziierten Infektion und febriler Granulozytopenie nicht durchgesetzt. Diese Methoden sind wissenschaftlichen Studien vorbehalten (Übersicht bei 57). Quantitative Kulturen (sowohl Blutkulturen, als auch Abrollkulturen der explantierten Katheterspitze) sind bei mit ABCT vorbehandelten Patienten nicht aussagekräftig, weil sie häufig falsch negativ ausfallen (50,199). „Paarweise“ Kulturen (zentral und periphervenös) bieten nur dann einen Vorteil, wenn durch die vergleichende quantitative Analyse der Koloniezahl oder durch die zeitliche Latenz bis zum Nachweis des ersten Bakterienwachstums der CVAD als Quelle der Infektion identifiziert werden kann (57,150).

Nicht empfohlen wird die zusätzliche Abnahme periphervenöser Blutkulturen, solange der CVAD rückläufig ist (IIIC).

Keine Empfehlung zur Durchführung quantitativer Blutkulturen (IIIC).

Aus Gründen der Kosteneffizienz und Ressourcenschonung wird die routinemäßige Untersuchung von Blutkulturen bei asymptomatischen Patienten mit CVAD nicht empfohlen (mögliche Ausnahme: Patienten in der akuten Phase einer Stammzelltransplantation) (IB).

Nicht empfohlen wird die routinemäßige mikrobiologische Untersuchung elektiv explantierter Katheter(spitzen) ohne Infektionsverdacht (IB).

7. Monitoring zum Ausschluss und zur Diagnose thrombotischer Komplikationen

Stufe 1 (Prävention):

Vor Implantation eines CVAD sollte der reguläre Verlauf und die Durchgängigkeit der für die Implantation vorgesehenen Gefäße (Doppler-) sonographisch dokumentiert werden. Dies ist insbesondere für Patienten zu fordern, bei denen in der Vorgeschichte bereits ein CVAD angelegt bzw. implantiert wurde oder in deren Familienanamnese sich Hinweise auf eine hereditär bedingte Thrombophilie ergeben (IB).

Stufe 2 (Dysfunktion, Infektion):

Bei Verdacht auf eine CVAD assoziierte Thrombose sollte primär eine Echokardiographie und eine Dopplersonographie der großlumigen Gefäße im Bereich des CVAD-Verlaufes erfolgen. Bei mechanischer Dysfunktion (Infusionsdruck hoch, es kann kein Blut aspiriert werden) kann sich eine Kontrastdarstellung des Katheters (über den CVAD selbst oder über eine periphere, ipsilaterale Armvene) anschließen.

Bei allen Patienten mit CVAD und anhaltendem Fieber sollte ein Thrombus an der ZVK-Spitze und eine Endokarditis (ggf. auch durch Transoesophageale Sonographie) ausgeschlossen werden (IC).

Stufe 3 (klinische Zeichen einer Venenthrombose):

Wenn nicht nur eine mechanische Dysfunktion, sondern z.B. eine vermehrte Venenzeichnung, lokale Schwellung, Schmerzen oder Blässe, Schwellung, Petechien der gleichseitigen Extremität oder eine Einflusstauung auf eine Thrombose hinweisen, ist zusätzlich eine iv. Phlebographie, ggf. auch eine MRT-Angiographie indiziert. Neben der Bildgebung ist eine ‚große‘ Gerinnungsuntersuchung (mit Einzelfaktoren, Fibrinogen und D-Dimeren) angezeigt.

Stufe 4 (Ausschluss / Bestätigung Lungenembolie):

Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Lungenembolie ist neben der Echokardiographie eine Lungen-Perfusions/Ventilations-Szintigraphie, ggf. auch eine Pulmonalisangiographie oder ein MRT-Angiographie der Lungengefäße indiziert.

Bei allen pädiatrisch onkologischen Patienten mit CVAD (oder nach Explantation eines CVAD) sollte bei den regulären Echokardiographie-Kontrollen auch eine sonographische Kontrolle der Venen erfolgen, die für die CVAD-Anlage genutzt werden (wurden) (IC).

8. Ambulante Betreuung und Katheterpflege (Home care)

Um die Lebensqualität der Patienten zu fördern, ist das Risiko von Komplikationen (und die ggf. daraus resultierende Notwendigkeit einer stationären Behandlung) gegen den persönlichen Vorteil einer ambulanten Betreuung abzuwägen.

AK Qualitätssicherung: GPOH Empfehlung zentralvenöse Katheter

Verbesserte Möglichkeiten der ambulanten Pflege auch krebserkrankter Kinder und Jugendlicher und die durch die Neueinführung des DRG-Systems zu erwartende Verschiebung eines größeren Anteils der Behandlung in den ambulanten Bereich bedingen, dass immer häufiger CVADs in ambulanten Behandlungssituationen zum Einsatz kommen oder gepflegt werden müssen. Ein gut untersuchtes pädiatrisches Patientenkollektiv, bei dem mitunter jahrzehntelange Erfahrungen mit der ambulanten Pflege von TCVAD oder ICVIP bestehen, ist die Gruppe der Patienten, mit langfristiger parenteraler Ernährung aufgrund eines Kurzdarmsyndroms oder anderer gastrointestinaler Erkrankungen (44,161,176). Von Patienten mit Hämophilie A und ICVIP wird eine Liegedauer bei weitgehend ambulanter CVAD-Pflege von bis zu 7 Jahren berichtet (81).

Auch an vielen pädiatrisch-hämatologischen Zentren wird die Pflege des zentralen Venenkatheters in der ambulanten Phase der Behandlung - wenn möglich und von den Eltern gewünscht - an die sorgfältig ausgebildeten Angehörigen delegiert (113). Im Unterschied zu den Befürchtungen anderer Arbeitsgruppen (200) hat dieses Vorgehen bei unseren eigenen Patienten keine Zunahme CVAD-assoziiierter Infektionen zur Folge. Die Inzidenzdichte der CVAD-assoziierten Infektionen betrug bei den ambulant betreuten Patienten 0,3 pro 1000 Anwendungstage, bei den stationär behandelten Patienten hingegen 7,4 pro 1000 Anwendungstage (RR 21,2 $P < 0.001$) (225). Biagi et al. fanden – vor allem für den Groshong-Katheter - eine signifikante Korrelation zwischen TCVAD-assoziierten Infektionen und stationärer Patientenbetreuung (28).

Gleichlautende Ergebnisse finden sich in der Metaanalyse von Decker et al. 1988 für Broviac-Katheter (54). Die Hochrisikophase für CVAD-assoziierte Infektionen ist somit nicht die Phase der ambulanten Pflege (z.B. durch die Eltern), sondern die Phase der stationären Behandlung. Daher konzentriert sich auch das Onkopäd-NKI-Surveillance-Modul (siehe IV.1) bislang auf die stationären CVAD-Anwendungstage.

Erwachsene Angehörige dürfen die Pflege des CVAD und die Punktion des ICSVIP eigenverantwortlich durchführen, wenn das familiäre und häusliche Umfeld dies zulässt, wenn sie die entsprechenden Pflegestandards theoretisch und praktisch nachvollziehen und umsetzen können, wenn sie in einem stationären Schulungsprogramm erfolgreich angeleitet wurden und mindestens dreimal unter Supervision selbständig und fehlerfrei die erforderlichen Prozeduren durchgeführt haben (IIB).

Missverständnisse, die durch sprachliche Barrieren entstehen, müssen in diesem Zusammenhang unbedingt vermieden werden (113).

Teil IV: Aspekte der Ergebnisqualität

1. Surveillance CVAD assoziierter Infektionen nach dem Infektionsschutzgesetz

„Surveillance“ bedeutet in diesem Zusammenhang die fortlaufende Erfassung, Analyse und Interpretation CVAD-assoziiierter Infektionen. Die Surveillance ist kein Selbstzweck, sondern soll als Instrument der Qualitätssicherung langfristig zur Reduktion infektiöser Komplikationen führen (78,227). Der Nutzen einer Intervention im Bereich Hygiene und Infektionsprävention kann ohne eine kontinuierliche Surveillance nicht evaluiert werden. Der mit der Surveillance verbundene materielle und personelle Aufwand muss allerdings in einem vernünftigen Verhältnis zu den vorhandenen Ressourcen und zum erwarteten Nutzen stehen. Seit dem 01.01.2001 ist durch das Infektionsschutzgesetz die Surveillance nosokomialer Infektionen gesetzlich vorgeschrieben (103) (IV). In den Umsetzungsempfehlungen des Robert Koch-Instituts wird die prospektive Surveillance ZVK-assoziiierter Infektionen besonders hervorgehoben, da es sich nach der Definition im Gesetzestext (§ 23) immer um „nosokomiale Infektionen“ handelt (202). Außerdem müssen spezielle Resistenzen und Multiresistenzen bei bakteriellen Infektionserregern und bei *Candida spp.* erfasst, dokumentiert und bewertet werden (202). Voraussetzung einer gezielten und effizienten Surveillance sind einheitliche Definitionen der Infektionseignisse und deren Bezug auf die Anwendungstage der verschiedenen CVAD.

Die resultierende nosokomiale Infektionsrate pro 1000 Anwendungstage (Inzidenzdichte) beschreibt das endemische Niveau von CVAD-assoziierten nosokomialen Infektionen und erleichtern den Vergleich der Daten verschiedener Erhebungszeiträume oder verschiedener Zentren (227).

Seit Anfang 2001 gibt es eine bundesweite kooperative Studie zur Erfassung nosokomialer Infektionen in der pädiatrischen Onkologie, in der die Vorgaben des Infektionsschutzgesetzes umgesetzt werden (ONKOPÄD NKI Studie).

Nosokomiale CVAD-assoziierte Infektionen sollten nach den Vorgaben des Infektionsschutzgesetzes und der entsprechenden Umsetzungsempfehlungen erfasst, analysiert und interpretiert werden (IA, IV).

In der pädiatrischen Onkologie wird dieses Vorhaben durch die multizentrische ONKOPÄD NKI Studie unterstützt (Kontakt: [Dr. med. Arne Simon](#) Tel.: 0228-2873254).

2. Surveillance anderer CVAD-assoziiierter Komplikationen

Behandlungsbedürftige Katheterdislokationen und mechanische Komplikationen (z.B. Materialbrüche), sowie alle CVAD-assoziierten thrombotischen Ereignisse sollten nach dem gleichen Methode erfasst werden, wie CVAD-assoziierte Infektionen (IB).

3. Rückmeldung

Essentieller Bestandteil der Surveillance und Voraussetzung für gezielte Interventionen ist die möglichst zeitgerechte und verständliche Weitergabe der Ergebnisse an das Behandlungsteam in regelmäßigen Abständen, z.B. alle 6 Monate, bei gehäuften Auftreten CVAD-assoziiierter Infektionen (Komplikationen) sofort (IB).

Literaturverzeichnis

- (1) Abi-Said D., Raad I., Umphrey J., Gonzalez V., Richardson D., Marts K., Hohn D.: Infusion therapy team and dressing changes of central venous catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20 (1999) 101-105
- (2) Al-Hathal M., Malmfors G., Garwicz S., Bekassy A.N.: Port-A-Cath in children during long-term chemotherapy: complications and outcome. *Pediatr Hematol Oncol* 6 (1989) 17-22
- (3) Allo M.D., Miller J., Townsend T., Tan C.: Primary cutaneous aspergillosis associated with Hickman intravenous catheters. *N Engl J Med* 317 (1987) 1105-1108
- (4) Anaissie E., Rex J.H., Uzun O.: Prognosis and outcome of candidemia in cancer patients. *Am J Med* 104 (1998) 238-245
- (5) Andrew M., Brooker L., Mitchel L.: Acquired antithrombin III deficiency secondary to asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 5 (1994) Suppl1 S24 – S36
- (6) Andrew M., Marzinotto V., Pencharz P., Zlotkin S., Burrows P., Ongram J.: A cross sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. *J Pediatr* 126 (1995) 358-363
- (7) Andrew M., Michelson A.D., Bovill E., Leaker M., Massicotte M.P.: Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr* 132 (1998) 575-588
- (8) Andrivet P., Bacquer A., Ngoc C.V., Ferme C., Letinier J.Y., Gautier H., Gallet C.B., Brun-Buisson C.: Lack of clinical benefit from subcutaneous tunnel insertion of central

venous catheters in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 18 (1994) 199-206

(9) Anonymous Monitoring Hospital-Acquired Infections to Promote Patient Safety - United States, 1990-1999 MMWR 49 (2000) 149-153 <http://www.cdc.gov>

(10) Aquino V.M., Smyrl C.B., Hagg R., McHard K.M., Prestridge L., Sandler E.S.: Enteral nutritional support by gastrostomy tube in children with cancer. J Pediatr; 127 (1995) 58-62

(11) Archibald L.K., Manning M.L., Bell L.M., Banerjee S., Jarvis W.R.: Patient density, nurse-to-patient ratio and nosocomial infection in a pediatric cardiac intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 16 (1997) 1045-1048

(12) Archibald L.K., Ramos M., Arduino M.J., Aguero S.M., Deseda C., Banerjee S., Jarvis W.R.: *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas aeruginosa* polymicrobial bloodstream infections traced to extrinsic contamination of a dextrose multidose vial. J Pediatr 133 (1998) 640-644

(13) Asher D.P., Shoupe B.A., Maybee D., Fischer G.W.: Persistent catheter-related bacteremia: clearance with antibiotics and urokinase. J Pediatr Surg 28 (1993) 627-629

(14) Atkinson J.B., Chamberlin K., Boody B.A.: A prospective randomized trial of urokinase as an adjuvant in the treatment of proven Hickman catheter sepsis. J Pediatr Surg 33 (1998) 714-716

(15) Avila-Figueroa C., Goldmann D.A., Richardson D.K., Gray J.E., Ferrari A., Freeman J.: Intravenous lipid emulsions are the major determinant of coagulase-negative staphylococcal bacteremia in very low birth weight newborns. Pediatr Infect Dis J 17 (1998) 10 - 17

(16) Bach A., Darby D., Bottiger B., Bohrer H., Motsch J., Martin E.: Retention of the antibiotic teicoplanin on a hydromer-coated central venous catheter to prevent bacterial colonization in postoperative surgical patients. Intensive Care Med 22 (1996) 1066-1069

(17) Bach A., Eberhardt H., Frick A., Schmidt H., Bottiger B.W., Martin E.: Efficacy of silver-coating central venous catheters in reducing bacterial colonization. Crit Care Med 27 (1999) 515-521

(18) Bach A.: Mikrofilter im Rahmen der Infusionstherapie. Krh.-Hyg. + Inf.verh. 20 (1998) 81-86

(19) Bagnall H.A. Gomperts E, Atkinson JB.: Continuous infusion of low-dose urokinase

in the treatment of central venous catheter thrombosis in infants and children. Pediatrics 83 (1989) 963-966

(20) Bagnall-Reeb H.A., Ruccione K.: Management of cutaneous reactions and mechanical complications of central venous access devices in pediatric patients with cancer: algorithms for decision making. Oncol Nurs Forum 17 (1990) 677-681

(21) Barrera R., Mina B., Huang Y., Groeger J.S.: Acute complications of central line placement in profoundly thrombocytopenic cancer patients. Cancer 78 (1996) 2025-2030

(22) Barriga F.J., Varas M., Potin M., Sapunar F., Rojo H., Martinez A., Capdeville V., Becker A., Vial P.A.: Efficacy of a Vancomycin solution to prevent bacteremia associated with an indwelling central venous catheter in neutropenic and non-neutropenic cancer patients. Med Pediatr Oncol 28 (1997) 196-200

(23) Barzaghi A., Dell'Orto M., Rovelli A., Rizzari C., Colombini A., Uderzo C.: Central venous catheter clots: Incidence, clinical significance and catheter care in patients with hematological malignancies. Pediatr Hematol Oncol 12 (1995) 243-250

(24) Becton D.L., Kletzel M., Golladay E.S., Hathaway G., Berry D.H.: An experience with an implanted port system in 66 children with cancer. Cancer 61 (1988) 376-378

(25) Beghetti M., La Scala G., Belli D., Bugman P., Kalongos A., Le Coltre C.: Etiology and management of pediatric chylothorax. J Pediatr 136 (2000) 653-658

(26) Berner R., Sauter S., Michalski Y., Niemeyer C.M.: Central venous catheter infection by *Aspergillus fumigatus* in a patient with B-type Non-Hodgkin lymphoma. Med Pediatr Oncol 27 (1996) 202-204

(27) Berrington A., Gould F-K.: Use of antibiotic locks to treat colonized central venous catheters. JAC 2001; 48 : 597-603

(28) Biagi E., Arrigo C., Dell'Orto M.G., Balduzzi A., Pezzini C., Rovelli A., Masera G., Silvestri D., Uderzo C.: Mechanical and infective central venous catheter-related complications: a prospective nonrandomized study using Hickman and Groshong catheters in children with hematological malignancies. Support Care Cancer 5 (1997) 228-233

(29) Bick R.L., Pegram M.: Syndromes of hypercoagulability and thrombosis: A review. Sem in Thromb Hemost 20 (1994) 109-132

- (30) Bock S.N., Lee R.E., Fisher B, Rubin J.T., Schwartzentruber D.J., Wei J.P., Callender D.P., Yang J.C., Lotze M.T., Pizzo P.A.: A prospective randomized trial evaluating prophylactic antibiotics to prevent triple-lumen catheter-related sepsis in patients treated with immunotherapy. *J Clin Oncol* 8 (1990) 161-169
- (31) Bozzetti F., Bonfanti G., Regalia E., Calligaris L., Cozzaglio L.: Catheter sepsis from infusate contamination. *Nutr Clin Pract* 5 (1990) 156-159
- (32) Brandt B., DePalma J. Irwin M., Shogan J., Lucke J.F.: Comparison of central venous catheter dressings in bone marrow transplant recipients. *Oncol Nurs Forum* 23 (1996) 829-836
- (33) Brogden R.N., Peters D.H.: Teicoplanin: a reappraisal of it's antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 5 (1994) 823-854
- (34) Broviac J.W., Cole J.J., Scribner B.H.: A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet* 136 (1973) 602-606
- (35) Brown J.M.: Evaluation of a polymer implanted port access device. *J Intraven Nurs* 19 (1996) 303-306
- (36) Buchman A.L., Guss W., Ament M.E.: *Staphylococcus aureus* Hickman catheter infections. *Am J Med* 91(1991):103-104
- (37) Cairo M.S., Spooner S., Sowden L., Bennetts G.A., Towne B., Hodder F.: Long-term use of indwelling multipurpose silastic catheters in pediatric cancer patients treated with aggressive chemotherapy. *J Clin Oncol* 4 (1986) 784-788
- (38) Capdevila J.A., Planes A.M., Palomar M., Gasser I., Almirante B., Pahissa A., Crespo E., Martinez-Vazquez J.M.: Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11 (1992) 403-7
- (39) Carbon R.T., Lugauer S., Geitner U., Regenfus A., Boswald M., Greil J., Bechert T., Simon S.I., Hummer H.P., Guggenbichler J.P.: Reducing catheter-associated infections with silver-impregnated catheters in long-term therapy of children. *Infection* 27 (1999) Suppl 1:S69-73
- (40) Chanock S.: Evolving risk factors for infectious complications of cancer therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 7 (1993) 771-792
- (41) Cheung A.L. et al.: The role of fibrinogen in mediating staphylococcal adherence to fibers. *J Surg Res* 50 (1991) 150-155
- (42) Christensen M.L., Hancock M.L., Gattuso J., Hurwitz C.A., Smith C., McCormick J., Mirro J. Jr Parenteral nutrition associated with increased infection rate in children with cancer. *Cancer* 72 (1993) 2732-2738
- (43) Collignon P.G., Soni M., Pearson IY: Is semiquantitative culture of central vein catheter tips useful in the diagnosis of catheter-associated bacteraemia. *J Clin Microbiol* 1986; 24 : 532-535
- (44) Colomb V., Fabeiro M., Dabbas M., Goulet O., Merckx J., Ricour C.: Central venous catheter-related infections in children on long-term home parenteral nutrition : incidence and risk factors. *Clin Nutr* 19 (2000) 355-359
- (45) Colombani P.M., Dudgeon D.L., Buck J.R., Miller D.M., Ghory M.J., Bickloo C., Haller J.A.: Multipurpose central venous access in the immunocompromised pediatric patient. *J Parenteral Enteral Nutr* 9 (1985) 38-41
- (46) Creutzig U., Belohradsky B.H.: Vorwort zum Sonderband Infektionsprophylaxe bei hämatologisch-onkologischen Patienten in der Pädiatrie. *Klin Pädiatr* 213 Sonderheft 1 (2001) A3-A4
- (47) Daghistani D., Horn M., Rodriguez Z., Schoenike S., Toledano S.: Prevention of indwelling central venous catheter sepsis . *Med Ped Oncol* 26 (1996) 405-408
- (48) Darbyshire P.J., Weightman N.C., Speller D.C.E.: Problems associated with indwelling central venous catheters. *Arch Dis Child* 60 (1985) 129-134
- (49) Darouiche R.O., Raad I.I., Heard S.O., Thornby J.I., Wenker O.C., Gabrielli A., Berg J., Khardori N., Hanna H., Hachem R., Harris R.L., Mayhall G.: A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. *N Engl J Med* 340 (1999) 1-8
- (50) Das I., Philipott C., George R.H.: Central venous catheter-related septicaemia in paediatric cancer patients. *J Hosp Infect* 1997; 36 : 67-76
- (51) Dato V.M., Dajani A.S.: Candidemia in children with central venous catheters: role of catheter removal and amphotericin B therapy. *Pediatr Infect Dis J* 9 (1990) 309-314
- (52) Dawson S., Pai M.K.R., Smith S., Rothney M., Ahmed K., Barr R.D.: Right atrial catheters in children with cancer: A decade of experience in the use of tunneled, exteriorized

devices at a single institution. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 13 (1991) 126-129

(53) De Backer A., Vanhulle A., Otten J., Deconinck P.: Totally implantable central venous access devices in pediatric oncology--our experience in 46 patients. *Eur J Pediatr Surg* 3 (1993) 101-106

(54) Decker M.D., Edwards K.M.: Central venous catheter infections. *Pediatr Clin North Am* 35 (1988) 579-612

(55) Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie: Desinfektionsmittel-Liste der DGHM, mhp-Verlag Wiesbaden, 2001

(56) Dollery C.M., Sullivan I.D., Bauraind O., Bull C., Milla P.J.: Thrombosis and embolism in long-term central venous access for parenteral nutrition. *Lancet* 344 (1994) 1043-1045

(57) Douard M.C., Arlet G., Longuet P., Troje C., Rouveau M., Ponscarne D., Eurin B.: Diagnosis of venous access port-related infections. *Clin Infect Dis* 29 (1999) 1197-1202

(58) Dugdale D.C., Ramsey P.G.: Staphylococcus aureus bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med* 89 (1990) 137-141

(59) Eisenberg P.G., Howard M.P., Gianino MS.: Improved long-term maintenance of central venous catheters with a new dressing technique. *J Intraven Nurs* 13 (1990) 279-284

(60) Elliott T.S., Faroqui M.H., Armstrong R.F., Hanson G.C.: Infection control in practice: Guidelines for good practice in central venous catheterisation. *J Hosp Infect* 1994; 28 : 163-176

(61) Engervall P., Ringertz S., Hagman E., Skogman K., Bjorkholm M.: Change of central venous catheter dressings twice a week is superior to once a week in patients with haematological malignancies. *J Hosp Infect* 29 (1995) 275-286

(62) Eppes S.C., Troutman J.L., Gutman L.T.: Outcome of treatment of candidemia in children whose central catheters were removed or retained. *Pediatr Infect Dis J* 8 (1989) 99-104

(63) Essex-Cater A., Gilbert J., Robinson T., Littlewood J.M.: Totally implantable venous access systems in paediatric patients. *Arch Dis Child* 64 (1989) 119-123

(64) Fishbein J.D., Friedman H.S., Bennett B.B., Falletta J.M.: Catheter-related sepsis refractory to antibiotics treated successfully

with adjunctive urokinase infusion. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9 : 676-628

(65) Fitchie C.: Central venous catheter-related infection and dressing type. *Intensive Crit Care Nurs* 8 (1992) 199-202

(66) Fleischhack G., Hartmann C., Simon A., Wulff B., Havers W., Marklein G., Hasan C., Bode U.: Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *JAC* 47 (2001) 841-853

(67) Fleischhack G., Schmidt-Niemann M., Wulff B., Havers W., Marklein G., Hasan C., Bode U.: Piperacillin, beta-lactam inhibitor plus gentamicin as empirical therapy of a sequential regimen in febrile neutropenia of pediatric cancer patients. *Support Care Cancer* 9 (2001) 372-379

(68) Flynn P.M., Shenep J.L., Stokes D.E., Barrett F.F.: In situ management of confirmed central venous catheter related bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 6 (1987) 729-734

(69) Fox A.S., Boyer K.M., Sweeney H.M.: Antibiotic stability in a pediatric parenteral alimentation solution *J Pediatr* 112 (1988) 813-817

(70) Francois B., Roustan J., Vignon P.: A new simple technique for the insertion of cuffed central venous catheters: an initial experience. *J Parenter Enteral Nutr* 25 (2001) 93-94

(71) Frascini G.: Comparative trial of urokinase (Uk) vs. Heparin (H) as prophylaxis for central venous ports (Ps). *Proc ASCO* 1991 Vol.10 : 337 Abstract 1193

(72) Fratino G., Mazzola C., Buffa P., Torre M., Castagnola E., Magillo P., Molinari A.C.: Mechanical complications related to indwelling central venous catheter in pediatric hematology/oncology patients. *Pediatr Hematol Oncol* 18 (2001) 317-324

(73) Freeman J., Goldman D.A., Smith N.E., Sidebottom D.G., Epstein M.F., Platt R.: Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 323 (1990) 301-308

(74) Freiburger D., Bryant J., Marino B.: The effects of different central venous line dressing changes on bacterial growth in a pediatric oncology population. *J Pediatr Oncol Nurs* 9 (1992) 3-7

(75) Fridkin S.K., Pear S.M., Williamson T.H., Galgiani J.N., Jarvis W.R. The role of understaffing in central venous catheter

associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17 (1996) 150-158

(76) Garland JS, Buck RK, Maloney P, Durkin D.M., Toth-Lloyd S., Duffy M., Szocik P., McAuliffe T.L., Goldman D.: Comparison of 10% povidone-iodine and 0.5% chlorhexidine gluconate for the prevention of peripheral intravenous catheter colonisation in neonates: a prospective trial. *Pediatr Infect Dis J*. 14 (1995) 510-516

(77) Garvey L.H., Roed-Petersen J., Husum B.: Anaphylactic reactions in anaesthetised patients - four cases of chlorhexidine allergy. *Acta Anaesthesiol Scand* 45 (2001) 1290-1294

(78) Gaynes R.P.: Surveillance of nosocomial infections: a fundamental ingredient for quality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 18 (1997) 475-477

(79) Gelhaus C. (Klinikhygiene, Universitätsklinikum Tübingen): Erfahrungsbericht über die Praktische Handhabung von Sanalind. 1994 (auf Anfrage bei Fresenius, Oberursel).

(80) George S.J., Vuddamalay P., Boscoe M.J.: Antiseptic-impregnated central venous catheters reduce the incidence of bacterial colonization and associated infection in immunocompromised transplant patients. *Eur J Anaesthesiol* 14 (1997) 428-431

(81) Girvan D.P., deVeber L.L., Inwood M.J., Clegg E.A.: Subcutaneous infusion ports in the pediatric patient with hemophilia. *J Pediatr Surg* 29 (1994) 1220-1223

(82) Glaser D.W., Medeiros D., Rollins N., Buchanan G.R.: Catheter-related thrombosis in children with cancer. *J Pediatr* 138 (2001) 255-259

(83) Golladay E.S., Mollitt D.L.: Percutaneous placement of a venous access port in a pediatric patient population. *J Pediatr Surg* 21 (1986) 683-684

(84) Gorelick M.H., Owen W.C., Seibel N.L., Reaman G.H.: Lack of association between neutropenia and the incidence of bacteraemia associated with indwelling central venous catheters in febrile pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 10 (1991) 506-510

(85) Hadjilaskari P., Brühmüller S., Fengler R., Hartmann R., Waldschmidt J., Henze G.: Langzeiterfahrungen mit zentralvenösen Kathetern in der pädiatrischen Onkologie. *Monatsschr Kinderheilkd* 138 (1990) 26-30

(86) Haire W.D., Atkinson J.B., Stephens L.C., Kotulak G.D.: Urokinase vs. recombinant tissue plasminogen activator in thrombosed central venous catheters: a double-blind, randomized trial. *Thromb Haemost* 72 (1994) 543-547

(87) Haley R.W., Bregman D.A.: The role of understaffing and overcrowding in recurrent outbreaks of staphylococcal infection in a neonatal special care unit. *J Infect Dis* 145 (1982) 875 – 885

(88) Halperin D.L., Koren G., Attias D., Pellegrini E., Greenberg M.L., Wyss M.: Topical skin anesthesia for venous, subcutaneous drug reservoir and lumbar punctures in children. *Pediatrics* 84 (1989) 281-284

(89) Hanna H.A., Raad I.: Blood products: a significant risk factor for long-term catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22 (2001) 165-166

(90) Harbarth S., Sudre P., Dharan S., Cadenas M., Pittet D.: Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20 (1999) 598-603

(91) Harris J.A.S.: Pediatric nosocomial infections: Children are not little adults. *Infect Control Hosp Epidemiol* 18 (1997) 739 – 742

(92) Hartman G.E., Shochat S.J.: Management of septic complications associated with Silastic catheters in childhood malignancy. *Pediatr Infect Dis J* 6 (1987) 1042-1047

(93) Hayward S.R., Ledgerwood A.M., Lucas C.E.: The fate of 100 prolonged venous access devices. *The Am Surg* 56 (1990) : 515-519

(94) Henneberg S.W., Jungersen D., Hole P.: Durability of central venous catheters. A randomized trial in children with malignant diseases. *Paediatr Anaesth* 6 (1996) 449-451

(95) Henrickson K.J., Axtell R.A., Hoover S.M., Kuhn S.M., Pritchett J., Kehl S.C., Klein J.P.: Prevention of central venous catheter-related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin/ciprofloxacin/heparin flush solution: A randomized, multicenter, double-blind trial. *J Clin Oncol* 18 (2000) 1269-1278

(96) Hentschel R., Wiescholek U., von Lengerke J., Harms E., Jorch G.: Coagulation-associated complications of indwelling arterial

and central venous catheters during heparin prophylaxis – a prospective study. *Eur H Pediatr* 158 (1999) Suppl 3 : S126-S129

(97) Hickman R.O., Buckner C.D., Clift R.A.: A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg Gynecol Obstet* 148 (1979) 871-875

(98) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC): Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16 (1995) 105-113

(99) Howard S.C., Gajjar A., Ribeiro R.C., Rivera G.K., Rubnitz J.E., Sandlund J.T., Harrison P.L., de Armendi A., Dahl G.V., Pui G.H.: Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *JAMA* 284 (2000) 2222-2224

(100) Huckenberry M.J., Schultz W.H., Bryant R.: Experience with minimal complications in implantet catheters in children. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 11 (1989) 295-299

(101) Huggett A.C.: Risk management-an industry approach. *Biomed Environ Sci* 14 (2001) 21-29

(102) Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., Brown A.E., Edwards J.E., Feld R., Pizzo P., Rolston V.I., Shenep J.L., Young .S.L.: 1997 Giudelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin. Infect. Dis.* 25 (1997) 551-573

(103) Infektionsschutzgesetz Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG). Bundesgesetzblatt Teil 1 Nr.3, Bonn 25. Juli 2000

(104) Ingram J., Weitzman S., Greenberg M.L., Parkin P., Filler R.: Complications of indwelling venous access lines in the pediatric hematology patients: A prospective comparison of ecternal venous catheters vs. subcutaneous ports. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 13 (1991) 130-136

(105) Janknegt R. : Teicoplanin in perspective : A critical comparison with vancomycin. *Pharm Weekbl* 13 (1991) 153-160

(106) Jansen D.: The impact of a clinical nurse's role on CVC infections and bacteremia: a two year comparative, retrospective study. *Aust Nurs J* 1 (1994) 22-25

(107) Jarvis W.R., Highsmith A.K., Allen J.R., Haley R.W.: Polymicrobial bacteraemia associated with lipid emulsion in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2 (1983) 203-208

(108) Jernigan J.A, Farr B.M.: Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 119 (1993) 304-311

(109) Johnson D.C., Johnson F.L., Goldman S.: Preliminary results treating persistent central venous catheter infections with the antibiotic lock technique in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 13 : (1994) 930-931

(110) Jones G.R., Konsler G.K., Dunaway R.P., Lacey S.R., Azizkhan R.G.: Prospective analysis of urokinase in the treatment of catheter sepsis in pediatric hematology-oncology patients. *J Pediatr Surg* 28(1993):350-355

(111) Jorneycake J.M., Quinn C.T., Miller K.L., Zajac J.L., Buchanan G.R.: Catheter-related deep venous thrombosis in children with hemophilia. *Blood* 98 (2001) 1727-1731

(112) Karadiakos N., Schwaiger C., Reinhard H., Graf N.: Der Broviac / Hickman-Katheter bei langfristiger Zytostatika und Infusionstherapie. *Pädiat prax* 52 (1997) 461-470

(113) Kellerman S, Shay DK, Howard J, Feusner J, Rosenberg J, Vugia DJ, Jarvis WR.: Bloodstream infections in home infusion patients: the influence of race and needleless intravascular access devices. *J Ped* 129 (1996) 711-717

(114) Kellerman S.: Use of urokinase in pediatric hematology / oncology patients. *Am J Infect Control* 26 (1998) 502-506

(115) Keohane P.P., Jones B.J., Attrill H., Cribb A., Northover J., Frost P., Silk D.B.: Effect of catheter tunnelling and a nutrition nurse on catheter sepsis during parenteral nutrition. A controlled trial. *Lancet II* (1983) 1388-1390

(116) Kite P., Dobbins B.M., Wilcox M.H., Fawley W.N., Kindon A.J., Thomas D., Tighe M.J., McMahon M.J.: Evaluation of a novel endoluminal brush method for in situ diagnosis of catheter related sepsis. *J Clin Pathol* 50 (1997) 278-282

(117) Knofler R., Siegert E., Lauterbach I., Taut-Sack H., Siegert G., Gehrisch S., Muller D., Rupprecht E., Kabus M.: Clinical importance of prothrombotic risk factors in pediatric patients with malignancy--impact of

central venous lines. *Eur J Pediatr* 158 (1999) Suppl 3 S147-150

(118) Knöfler R., Siegert E., Lauterbach I., Taut-Sack H., Siegert G., Gehrisch S., Müller D., Rupprecht E., Kabus M.: Clinical importance of prothrombotic risk factors in pediatric patients with malignancy – impact of central venous lines. *Eur J Pediatr* 158 (Suppl 3) (1999) S147-150

(119) Kock H.J., Krause M., Pietsch M., Rasfeld S., Walz M.K.: Implantierbare Kathetersysteme. Erfahrungen bei 1000 Patienten mit venösen Ports. *Dtsch Med Wschr* 121 (1996) 47-51

(120) Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut: Empfehlungen zur Händehygiene (2000) (Internet <http://www.rki.de>)

(121) Korones D.N., Buzzard C.J., Asselin B.L., Harris J.P.: Right atrial thrombi in children with cancer and indwelling catheters. *J Pediatr* 128 (1996) 841-846

(122) Kosch A., von Kries R., Nowak-Göttl U.: Thrombosen im Kindesalter. *Monatsschr für Kinderheilkd* 148 (1999) 387-397

(123) Krafft-Jacobs B., Sivit C.J., Meija R., Pollack M.M.: Catheter-related thrombosis in critically ill children: comparison of catheters with and without heparin bonding. *J Pediatr* 126 (1995) 50-54

(124) Kramer A.: Antiseptika und Händedesinfektionsmittel. Kapitel 31 in: Korting H.C., Sterry W. (Hrsg) *Therapeutische Verfahren in der Dermatologie*, S.273-294. Blackwell Wissenschafts-Verlag GmbH, Berlin 20001

(125) Kurekci E., Kaye R., Koehler M.: Chylothorax and chylopericardium: a complication of central venous catheter. *J Pediatr* 132 (1998) 1064-1066

(126) Lange B., Weiman M., Feuer E.J., Jakobowski D., Bilodeau J., Stallings V.A., Hirschl R., Bell L.M., Harper J., Canan A.: Impact of changes in catheter management on infectious complications among children with central venous catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 18 (1997) 326-332

(127) LaQuaglia M.P., Caldwell C., Lucas A., Corbally M., Heller G., Steinherz L., Brown A.E., Groeger J.S., Exelby P.R.: A prospective randomized double-blind trial of bolus urokinase in the treatment of established Hickman catheter sepsis in children. *J Pediatr Surg* 29 (1994) 742-745

(128) Larkin J.A., Greene J.N., Sandin R.L., Houston S.H.: Primary cutaneous aspergillosis: case report and review of the literature. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17 (1996) 365-366

(129) Laura R., Degl'Innocenti M., Mocali M., Alberani F., Boschi S., Giraudi A., Arnaud M.T., Zucchinali R., Paris M.G., Dallara R., Thaler S., Perobelli G., Parfazi S., De Lazzer T., Peron G.: Comparison of two different time interval protocols for central venous catheter dressing in bone marrow transplant patients: results of a randomized, multicenter study. The Italian Nurse Bone Marrow Transplant Group (GITMO). *Haematologica* 85 (2000) 275-279

(130) Lecciones J.A., Lee J.W., Navarro E.E., Witebsky F.G., Marshall D., Steinberg S.M., Pizzo P.A., Walsh T.J.: Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis* 14 (1992) 875-883

(131) Lenssen P., Bruemmer B.A., Bowden R.A., Gooley T., Aker S.N., Mattson D.: Intravenous lipid dose and incidence of bacteremia and fungemia in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 67 (1998) 927-933

(132) Ley B.E., Jalil N., McIntosh J., Smart A., Wilson M., Foot A.B., Millar M.R.: Bolus or infusion teicoplanin for intravascular catheter associated infections in immunocompromised patients? *J Antimicrob Chemother* 1996; 38(1996) 1091-1095

(133) Logghe C., Van Ossel C., D'Hoore W., Ezzedine H., Wauters G., Haxhe J.J.: Evaluation of chlorhexidine and silver-sulfadiazine impregnated central venous catheters for the prevention of bloodstream infection in leukaemic patients: a randomized controlled trial. *J Hosp Infect* 37 (1997) 145-156

(134) Macias Hernández A.E., Hernández-Ramos I., Muñoz-Barett J.M., Vargas-Salado E., Guerrero-Martinez F.J., Medina-Valdivinos H., Hernandez-Hernandez J., Ponce-de-Leon S.: Pediatric primary gram-negative nosocomial bacteremia: a possible relationship with infusate contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17 : 276-280

(135) Mahieu L.M., De Dooy J.J., Lenaerts A.E., Ieven M.M., De Muynck A.O.: Catheter manipulations and the risk of catheter-associated bloodstream infection in neonatal intensive care unit patients. *J Hosp Infect* 48 (2001) 20 - 26

(136) Maki D., Ringer M., Alvarado C.: Prospective randomized trial of povidone-

iodine, alcohol and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous catheters and arterial catheters. *Lancet*. 338 (1991) 339 – 343

(137) Maki D.G., Botticelli J.T., LeRoy M.L., Thielke T.S.: Prospective study of replacing administration sets for intravenous therapy at 48- vs 72-hour intervals. 72 hours is safe and cost-effective. *JAMA* 258 (1987) 1777-1781

(138) Maki D.G., Cobb L., Garman J.K., Shapiro J.M., Ringer M., Helgeson R.B.: An attachable silver-impregnated cuff for prevention of infection with central venous catheters: a prospective randomized multicenter trial. *Am J Med* 85 (1988) 307-314

(139) Maki D.G., Stolz S.M., Wheeler S., Mermel L.A.: Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 127 (1997) 257-266

(140) Maki D.G., Weise C.E., Sarafin H.W.: A semiquantitative method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977; 296 : 1305-1309

(141) Massicotte M.P., Dix D., Monagle P., Adams M., Andrew M. : Central venous catheter related thrombosis in children : analysis of the Canadian Registry of venous thrombotic complications. *J Pediatr* 133 (1998) 770-776

(142) Matlow A.G., Kitai I., Kirpalani H., Chapman N.H., Corey M., Perlman M., Pencharz P., Jewell S., Phillips-Gordon C., Summerbell R., Ford-Jones E.L.: A randomized trial of 72- versus 24-hour intravenous tubing set changes in newborns receiving lipid therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20 (1999) 487-493

(143) Matsaniotis N.S., Syriopoulou V.P., Theodoridou M.C., Tzanetou K.G., Mastro G.I.: Enterobacter sepsis in infants and children due to contaminated intravenous fluids. *Infect Control* 5 (1984) 471-477

(144) Mauz-Körholz C., Nürnberger W., Irsfeld H., Körholz D., Göbel U.: Low rate of severe venous thromboses in children with ALL treatment according to COALL-92 and –97 protocoll. *Klin Pädiatr* 211 (1999) 215-217

(145) McCarthy A., Byrne M., Breathnach F., O'Meara A.: "In-situ" teicoplanin for central venous catheter infection. *IJMS* 164 (1995) 125-127

(146) McDonald L.C., Banerjee S.N., Jarvis W.R.: Line-associated bloodstream infections

in pediatric intensive-care-unit patients associated with a needleless device and intermittent intravenous therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19 (1998) 772-777

(147) McDowell H.P., Hart C.A., Martin J.: Implantable subcutaneous venous catheters. *Arch Dis Child* 61 (1986) 1037-1038

(148) McKee R., Dunsmuir R., Whitby M., Garden O.J.: Does antibiotic prophylaxis at the time of catheter insertion reduce the incidence of catheter-related sepsis in intravenous nutrition? *J Hosp Infect* 6 (1985) 419-425

(149) McMenamin E.M.: Catheter fracture: A complication in venous access devices. *Cancer Nursing* 16 (1993) 464-467

(150) Mermel L.A., Farr B.M., Sherertz R.J., Raad I.I., O'Grady N., Harris J.S., Craven D.E. : Guidelines for the management of intravascular catheter related infections. *Clin Infect Dis* 32 (2001) 1249-1272

(151) Mermel L.A.: New technologies to prevent intravascular catheter-related bloodstream infections. *Emerg Infect Dis* 7 (2001) 197-199

(152) Messing B., Peitra Cohen S., Debure A., Beliah M., Bernier J.J.: Antibiotic-lock-technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients. *JPEN* 12 (1988) 185-189

(153) Michelson A.D., Bovill E., Monagle P., Andrew M.: Antithrombotic therapy in children. Fifth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. *Chest* 114 (1998) 748S – 769S

(154) Mimoz O., Pieroni L., Lawrence C., Edouard A., Costa Y., Samii K., Brun-Buisson C.: Prospective, randomized trial of two antiseptic solutions for prevention of central venous or arterial catheter colonization and infection in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 24 (1996) 1818-1823

(155) Mirro J. Jr, Rao B.N., Kumar M., Rafferty M., Hancock M., Austin B.A., Fairclough D., Lobe T.E.: A comparison of placement techniques and complications of externalized catheters and implantable port use in children with cancer. *J Pediatr Surg* 25 (1990) 120-124

(156) Mirro J. Jr, Rao B.N., Stokes D.C., Austin B.A., Kumar M., Dahl G.V., Colten M., Balas L., Rafferty M., Hancock M.: A prospective study of Hickman/Broviac catheters and implantable ports in pediatric oncology patients. *J Clin Oncol* 7 (1989) 214-222

- (157) Mirro J., Rao B.N., Kumar M., Rafferty M., Hancock M., Austin B.A., Fairclough D., Lobe T.E.: A comparison of placement techniques and complications of externalized catheters and implantable port use in children with cancer. *J Pediatr Surg* 25 (1990) 120-124
- (158) Molinari A.C., Piacentino M., Castagnola E., Mazzola C., Fratino G.: Thrombotic complications related to indwelling central venous catheters in children with oncological / hematological diseases: a retrospective study of 362 catheters. *Support Care Cancer* 9 (2001) 539-544
- (159) Monagle P., Michelson A.D., Bovill E., Andrew M.: Antithrombotic therapy in children. Sixth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. *Chest* 119 (2001) 344S – 370S
- (160) Morrison V.A., Peterson B.A., Bloomfield C.D.: Nosocomial septicemia in the cancer patient: the influence of central venous access devices, neutropenia and type of malignancy. *Med Pediatr Oncol* 18 (1990) 209-216
- (161) Moukarzel A.A., Haddad I., Ament M.E., Buchman A.L., Reyden L., Maggioni A., Baron H.I., Vargas J.: 230 patient years of experience with home long-term parenteral nutrition in childhood: natural history and life of central venous catheters. *J Pediatr Surg* 29(1994):1323-1327
- (162) Murdoch I.A., Beattie R.M., Silver D.M.: Heparin-induced thrombocytopenia in children. *Acta Paediatr* 82 (1993) 495-497
- (163) Nace C.S., Ingle R.J.: Central venous catheter "pinch-off" and fracture: A review of two under-recognized complications. *Oncol Nurs Forum* 20 (1993) 1227-1236
- (164) Nath C.E., Shaw P.J., Gunning R., McLachlan A.J., Earl J.W.: Amphotericin B in children with malignant disease: a comparison of the toxicities and pharmacokinetics of amphotericin B administered in dextrose versus lipid emulsion. *Antimicrob Agents Chemother* 43 (1999) 1417-1423
- (165) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Report: Data summary from January 1999 – May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 27 (1999) 520-532
- (166) Nelson D.B., Kien C.L., Mohr B., Frank S., Davies S.D.: Dressing changes by specialized personnel reduce infection rates in patients receiving central venous parenteral nutrition. *JPEN* 10 (1986) 220-222
- (167) Newall F., Ranson K., Robertson J.: Use of in-line filters in pediatric intravenous therapy. *J Intraven Nurs* 21 (1998) 166-170
- (168) Nguyen M.H., Peacock J.E., Tanner D.C.: Therapeutic approaches in patients with candidemia: evaluation in a multicentre prospective observational study. *Arch Intern Med* 155 (1995) 2429-2435
- (169) Nicoletti S., Leslie G., Gandossi S., Coombs G., Wilson R.: A prospective randomized controlled trial comparing transparent polyurethane and hydrocolloid dressings for central venous catheters. *Am J Infect Control* 27 (1999) 488-496
- (170) Nowak-Göttl U., Dübbers A., Kececioglu D., Koch H.G., Kotthoff S., Runde J., Vielhaber H.: Faktor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. *J Pediatr* 131 (1997) 608-612
- (171) Nucci M., Loureiro M., Silveira F., Casali A.R., Bouzas L.F., Velasco E., Spector N., Pulcheri W.: Comparison of the toxicity of amphotericin B in 5% dextrose with that of amphotericin B in fat emulsion in a randomized trial with cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 43 (1999) 1445-1448
- (172) Pearson M.L. and The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: Guideline for prevention of intravascular device-related infections. *Am J Infect Control* 24 (1996) 262-293.
- (173) Pecar A.: Mischbarkeit von Infusionslösungen und Arzneimitteln: Kompatibilität und Inkompatibilität. *Monatsschr Kinderheilkd* 142 (1994) 457-466
- (174) Pegelow C.H., Narvaez M., Toledano S.R., Davis J., Oiticica C., Buckner D.: Experience with a totally implantable venous device in children *Am J Dis Child* 140 (1986) 69-71
- (175) Pierce C.M., Wade A., Mok Q.: Heparin-bounded central venous lines reduce thrombotic and infective complications in critical ill children. *Intensive Care Med* 26 (2000) 967-972
- (176) Pollack P.F., Kadden M., Byrne W.J., Fonkalsrud E.W., Ament M.E.: 100 patient years' experience with the Broviac silastic catheter for central venous nutrition. *J Parenteral Enteral Nutr* 5 (1981) 32-36
- (177) Prince A., Heller B., Levy J., Heird W.C.: Management of fever in patients with central vein catheters. *Pediatr Infect Dis J* 5 (1986) 20 - 24

- (178) Puntis J.W., Holden C.E., Smallman S., Finkel Y., George R.H., Booth I.W.: Staff training: a key factor in reducing intravascular catheter sepsis. *Arch Dis Child* 66 (1991) 335-337
- (179) Puntis J.W.L., Wilkins K.M., Ball P.A.: Hazards of parenteral treatment: Do particles count? *Arch Dis Child* 67 (1992) 1475-1477
- (180) Pyati S.P., Ramamurthy R.S., Krauss T., Pildes R.S.: Absorption of iodine in the neonate following topical use of povidone iodine. *J Pediatr* 91 (1977) 825-828
- (181) Raad I.I., Darouiche R., Hachem R., Sacilowski M., Bodey G.P.: Antibiotics and prevention of microbial colonization of catheters. *Antimicrob Agents Chemother* 39 (1995) 2397-2400
- (182) Raad I.I., Hachem R., Zermeno A., Stephens L.C., Bodey G.P.: Silver iontophoretic catheter: a prototype of a long-term antiinfective vascular access device. *J Infect Dis* 173 (1996) 495-498
- (183) Raad I.I., Hanna H.A., Awad A., Alrahwan A., Bivins C., Khan A., Richardson D., Umphrey J.L., Whimbey E., Mansour G.: Optimal frequency of changing intravenous administration sets: is it safe to prolong use beyond 72 hours? *Infect Control Hosp Epidemiol* 22 (2001) 136-139
- (184) Raad I.I., Hohn D., Gilbreath B.: Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infection Control Hosp. Epidemiol.* 15 (1994) 231 – 238
- (185) Raad I.I., Luna M., Khallil S., Costerton J., Lam C., Bodey G.: The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA.* 271 (1994b) 1014 – 1016
- (186) Raad I.I., Narro J., Khan A., Tarrand J., Vartivarian S., Bodey G.P.: Serious complications of vascular catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11 (1992a):675-682
- (187) Raad I.I., Vartivarian S., Khan A., Bodey G.P.: Catheter-related infections caused by the *Mycobacterium fortuitum* complex: 15 cases and review. *Rev Infect Dis* 13 (1991) 1120-1125
- (188) Raad II., Sabbagh M.F.: Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis* Jan;14(1992):75-82
- (189) Raad II.: Intravascular catheter-related infections. *Lancet* 351 (1998) 893-898
- (190) Rackoff W.R., Ge J., Sather H.N., Cooper H.A., Hutchinson R.J., Lange B.J.: Central venous catheter use and the risk of infection in children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 21 (1999) 260-267
- (191) Rackoff W.R., Weiman M., Jakobowski D., Hirschl R., Stallings V., Bilodeau J., Danz P., Bell L., Lange B.: A randomised, controlled trial of the efficacy of a heparin and vancomycin solution in preventing central venous catheter infections in children. *J Pediatr* 127 (1995) 147-151
- (192) Ranchere J.Y., Latour J.F., Fuhrmann C., Lagallarde C., Loreuil F.: Amphotericin B intralipid formulation: stability and particle size. *J Antimicrob Chemother* 37 (1996) 1165-1169
- (193) Randolph A.G., Cook D.J., Gonzales C.A., Andrew M.: Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 113 (1998) 165-171
- (194) Randolph A.G., Cook D.J., Gonzales C.A., Brun-Buisson C.: Tunneling short-term central venous catheters to prevent catheter-related infection: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* 26 (1998):1452-1457
- (195) Ranson M.R., Oppenheim B.A., Jackson A., Kamthan A.G., Scarffe J.H.: Double-blind placebo controlled study of vancomycin prophylaxis for central venous catheter insertion in cancer patients. *J Hosp Infect* 15 (1990) 95-102
- (196) Raucher H.S., Hyatt A.C., Barzilai A., Harris M.B., Weiner M.A., LeLeiko N.S., Hodes D.S.: Quantitative blood cultures in the evaluation of septicemia in children with Broviac catheters. *J Pediatr* 104 (1984) 29-33
- (197) Reynolds M.G., Tebbs S.E., Elliott T.S.: Do dressings with increased permeability reduce the incidence of central venous catheter related sepsis? *Intensive Crit Care Nurs* 13 (1997) 26-29
- (198) Riikonen P., Saarinen U.M., Lahteenoja K.M., Jalanko H.: Management of indwelling central venous catheters in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Scand J Infect Dis* 25 (1993) 357-364
- (199) Rijnders B.: Uncertainties and future research topics in the management of

suspected catheter related infection. Clin Infect Dis 33 (2001) 1946

(200) Rizzari C., Palamone G., Corbetta A., Uderzo C., Viganò E.F., Codecasa G.: Central venous catheter-related infections in pediatric hematology-oncology patients: role of home and hospital management. Pediatr Hematol Oncol 9 (1992) 115-23

(201) Robathan G., Woodger S., Merante D.: A prospective study evaluating the effects of extending total parenteral nutrition line changes to 72 hours. J Intraven Nurs 18 (1995) 84-87

(202) Robert Koch-Institut Berlin: Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. § 6 Abs. 3 und § 23 Abs. 1 und 2 in Verbindung mit § 4 Abs.2 Nr. 2 IfSG. Rechtliche Voraussetzungen und Umsetzungsempfehlungen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 43 (2000) 887-890

(203) Root J.L., McIntyre O.R., Jacobs N.J., Daghljan C.P.: Inhibitory effect of disodium EDTA upon the growth of *Staphylococcus epidermidis* in vitro: relation to infection prophylaxis of Hickman catheters. Antimicrob Agents Chemother 32 (1988) 1627-1631

(204) Ross P., Ehrenkranz R., Kleinman C.S., Seashore J.H.: Thrombus associated with central venous catheters in infants and children. J Pediatr Surg 24 (1989) 253-256

(205) Rotter M.: Procedures for hand hygiene in German speaking countries. Zbl Hyg 199 (1996) 334-349

(206) Ruiz-Argüelles G.J.: Consensus statement: nutritional morbidity on children with cancer. Haematologica 84 (1999) 769-770

(207) Rupp M.E.: Infections of intravascular catheters and vascular devices. Chapter 15 in: Crossley K.B., Archer G.L. [Editors] The Staphylococci In Human Disease. 1st Edit. New York: Churchill Livingstone Inc 1997 :. 379-399

(208) Salzman M.B., Isenberg H.D., Rubin L.G. : Use of disinfectants to reduce microbial contamination of hubs of vascular catheters. J Clin Microbiol 31 (1993) 475-479

(209) Salzman M.B., Isenberg H.D., Shapiro J.F., Lipsitz P.J., Rubin L.G.: A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates. J Infect Dis 167 (1993) 487-490

(210) Salzman M.B., Rubin L.G.: Intravenous catheter-related infections. Adv Pediatr Infect Dis 10 (1995) 337-368

(211) Salzman M.B., Rubin L.G.: Relevance of the catheter hub as a portal for microorganisms causing catheter-related bloodstream infections. Nutrition 13 (4 Suppl) (1997) 15S-17S

(212) Schmidt A., Schmidt P., Lindner W., Grantzow R.: Erfahrungen mit vollständig implantierten zentralvenösen Kathetersystemen. Klin Pädiatr 201 (1989) 189-194

(213) Schoffski P., Freund M., Wunder R., Petersen D., Kohne C.H., Hecker H., Schubert U., Ganser A.: Safety and toxicity of amphotericin B in glucose 5% or intralipid 20% in neutropenic patients with pneumonia or fever of unknown origin: randomised study. BMJ 317(1998):379-384

(214) Schwarz C., Henrickson K.J., Roghmann K., Powell K.: Prevention of bacteremia attributed to luminal colonization of tunneled central venous catheters with vancomycin-susceptible organisms. J Clin Oncol 8 (1990) 1591-1597

(215) Severien C., Nelson J.D.: Frequency of infections associated with implanted systems vs cuffed, tunneled Silastic venous catheters in patients with acute leukemia. Am J Dis Child 145 (1991) 1433-1438

(216) Shapiro E.D., Wald E.R., Nelson K.A., Spiegelman K.N.: Broviac catheter-related bacteremia in oncology patients. Am J Dis Child 136 (1982) 679-681

(217) Shaul D.B., Scheer B., Rokhsar S., Jones V.A., Chan L.S., Boody B.A., Malogolowkin M.H., Mason W.H.: Risk factors for early infection of central venous catheters in pediatric patients. J Am Coll Surg 186 (1998) 654-658

(218) Shepherd A., Williams N.: Care of long-term central venous catheters. Brit J Hosp Med 51 (1994) 598-602

(219) Sherertz R.J., Raad I.I., Belani A., Koo L.C., Rand K.H., Pickett D.L., Straub S.A., Fauerbach L.L.: Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 28 (1990) 76-82

(220) Shulman R.J., Ou C., Reed T., Gardner P.: Central venous catheters versus peripheral veins for sampling blood levels of commonly used drugs. J Parenter Enteral Nutr 22 (1998) 234-237

- (221) Shulman R.J., Rahman S., Mahoney D., Pokorny W.J., Bloss R.: A totally implanted venous access system used in pediatric patients with cancer. *J Clin Oncol* 5 (1987) 137-140
- (222) Shulman R.J., Smith E.O., Rahman S., Gardner P., Reed T., Mahoney D.: Single- vs double-lumen central venous catheters in pediatric oncology patients. *Am J Dis Child* 142(1988) 893-895
- (223) Sievers T.M., Kubak B.M., Wong-Beringer A.: Safety and efficacy of Intralipid emulsions of amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 38 (1996) 333-347
- (224) Simon A., Bindl L., Kramer M. Surveillance nosokomialer Infektionen: Prospektive gezielte Erfassung von nosokomialen Infektionen auf einer pädiatrischen Intensivstation. *Klin Pädiatr* 212 (2000a) 2 – 9
- (225) Simon A., Fleischhack G., Hasan C., Bode U., Engelhart S., Kramer M.: 10 months active surveillance for nosocomial and catheter related infections among pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21 (2000b) 592-596
- (226) Simon A., Fleischhack G., Marklein G., Ritter J.: Chemoprophylaxe bakterieller Infektionskrankheiten in der pädiatrischen Onkologie. *Klin Pädiatr* 213 Sonderheft 1 (2001) A22–A37
- (227) Simon A., Fleischhack G.: Surveillance nosokomialer Infektionen in der pädiatrischen Hämatologie-Onkologie. *Klin Pädiatr* 213 Sonderheft 1 (2001) A106–A113
- (228) Simon A., Schaaff F., Marklein G., Exner M.: Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* [MRSA] – Bedeutung, Prävention und Kontrolle aus der Sicht der klinischen Pädiatrie. Zur Publikation eingereicht.
- (229) Sitges-Serra A., Girvent M.: Catheter-related bloodstream infections. *World J Surg* 23 (1999) 589-595
- (230) Skladal D, Horak E, Maurer K, Simma B.: Complications of percutaneous insertion of Hickman catheters in children. *J Pediatr Surg* 34(1999):1510-1513
- (231) Smith J.: Percutaneous central venous catheter (PCVC) for long term nutrition or antibiotic therapy. *Neonatology on the web* 1999 Internet: <http://www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal/html/procs/cvl.htm>
- (232) Smith S., Dawson S., Hennessey R., Andrew M.: Maintenance of the patency of indwelling central venous catheters: is heparin necessary? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 13 (1991) 141-143
- (233) Spaar H.J.: Zentralvenöse Verweilkatheter. Bremen 1996 (GPOH Standard). Siehe auch Ritter J., Spaar H.J.: Zentralvenöse Verweilkatheter – Praktische Empfehlungen für Umgang und Pflege. PMC Medizinverlag 1997
- (234) Stellato T.A., Gauderer M.W., Lazarus H.M., Herzig R.H.: Percutaneous silastic catheter insertion in patients with thrombocytopenia. *Cancer* 56 (1985):2691-2693
- (235) Stotter A.T., Ward H., Waterfield A.H., Hilton J., Sim A.J.W.: Junctional care: The key to prevention of catheter sepsis in intravenous feeding. *JPEN* 11 (1987) 159-162
- (236) Stovroff M., Teague W.G.: Intravenous access in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 45 (1998) 1373-1392
- (237) Sutor A.H., Massicotte P., Leaker M., Andrew M.: Heparin therapy in pediatric patients. *Semin Thromb Hemost* 23 (1997) 303-319
- (238) Svenningsen N.W. ; Bekassy A.N., Christensen P., Kamme C. : Nosocomial *Klebsiella pneumoniae* Infection: clinical and hygienic measures in a neonatal intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 16 (1984) 29-35
- (239) Taj M.M., Pearson A.D., Mumford D.B., Price L.: Effect of nutritional status on the incidence of infection in childhood cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 10 (1993) 283-287
- (240) Taylor D., Myers S.T., Monarch K., Leon C., Hall J., Sibley Y.: Use of occlusive dressings on central venous catheter sites in hospitalized children. *J Pediatr Nurs* 11(1996) 169-174
- (241) Thomas P.H.: In-line terminal filtration of intravenous fluids and its effect on cannula patency in neonates. *Proc Guid Hosp Phar* 26 (1987) 3 - 10
- (242) Timsit J.F., Sebille V., Farkas J.C., Misset B., Martin J.B., Chevret S., Carlet J.: Effect of subcutaneous tunneling on internal jugular catheter-related sepsis in critically ill patients: a prospective randomized multicenter study. *JAMA* 276 (1996) 1416-1420
- (243) Toshiyuki O., Junichiro H., Naomi K., Mikami K.: Anaphylactic shock induced by an antiseptic-coated central nervous catheter. *Anaesthesiology* 87 (1997) 1242-1244

- (244) Tresoldi A.T., Padoveze M.C., Trabasso P., Veiga J.F., Marba S.T., von Nowakowski A., Branchini M.L.: *Enterobacter cloacae* sepsis outbreak in a newborn unit caused by contaminated total parenteral nutrition solution. *Am J Infect Control* 28 (2000) 258-261
- (245) Trotter C., Carey B.: Tearing and embolization of percutaneous central venous catheters. *Neonatal Network*. 17 (1998) 67 – 70
- (246) Van Hoff J, Berg AT, Seashore JH.: The effect of right atrial catheters on infectious complications of chemotherapy in children. *J Clin Oncol* 8 (1990) 1255-1262
- (247) Vassilomanolakis M., Plataniotis G., Koumakis G., Hajichristou H., Skouteri H., Dova H., Efremidis A.P.: Central venous catheter-related infections after bone marrow transplantation in patients with malignancies: a prospective study with short-course vancomycin prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 15 (1995) 77-80
- (248) Veenstra D.L., Saint S., Sullivan S.D. : Cost effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA* 282 (1999) 554-560
- (249) Vigeant P., Loo V.G., Bertrand C., Dixon C., Hollis R., Pfaller M.A., McLean P.H., Briedis D.J., Pearl T.M., Robson H.G. : An outbreak of *Serratia marcescens* infection related to contaminated chlorhexidine. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19 (1998) 791-794
- (250) Walker S., Taylor S.A., Lee M., Louie L., Louie M., Simor A.E.: Amphotericin B in lipid emulsion: stability, compatibility, and in vitro antifungal activity. *Antimicrob Agents Chemother* 42(1998) 762-766
- (251) Wang E.E.L., Prober C.G., Ford Jones L., Gold R.: The management of central intravenous catheter infections. *Pediatr Infect Dis J* 3 (1984) 110-113
- (252) Werner H.P.: Die mikrobizide Wirksamkeit ausgewählter Antiseptika. *Hyg Med* 17 (1992) 51-59
- (253) Wickham R., Purl S., Welker D.: Long term central venous catheters: Issues of care. *Semin Oncol Nurs*. 8 (1992) 133 – 147
- (254) Wiener E.S., McGuire P., Stolar C.J.H., Rich H., Albo V.C., Ablin A.R., Betcher D.L., Sitarz A.L., Buckley J.D., Krailo M.D., Versteeg C., Hammond G.D.: The CCSG prospective study of venous access devices: an analysis of insertions and causes for removal. *J Ped Surg* 27 (1992) 155-164
- (255) Wiernikowski J.T., Elder-Thornley D., Dawson S., Rothney M., Smith S.: Bacterial colonization of tunnelled right atrial catheters in pediatric oncology: a comparison of sterile saline and bacteriostatic flush solutions. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 13 (1991) 137-140
- (256) Wilimas J.A., Hudson M., Rao B., Luo X., Lott L., Kaste S.C.: Late vascular occlusion of central lines in pediatric malignancies. *Pediatrics* 101 (1998) e7
- (257) Willis J., Duncan C., Gottschalk S.: Paraplegia due to peripheral venous air embolus in a neonate: a case report. *Pediatrics* 67 (1981) 472-473
- (258) Winthrop A.L., Wesson D.E.: Urokinase in the treatment of occluded central venous catheters in children. *J Pediatr Surg* 19 (1984) 536-538
- (259) Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer und der Paul Ehrlich Gesellschaft: Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämatotherapie). *Bundesgesundheitsblatt* 7 (2000) 555-589
- (260) Witt I.: APC-Resistenz (Faktor V Mutation). Klinische Bedeutung, Pathophysiologie und Diagnostik. *Dtsch Ärztebl* 95 (1998) A2316-2323
- (261) Wurzel C.L., Halom K., Feldman J.G., Rubin L.G.: Infection rates of Broviac-Hickman catheters and implantable venous devices. *Am J Dis Child* 142 (1988) 536-540
- (262) Yang Y.M., Wheeler V.R., Mankad V.N.. Pulmonary lipid nodules after intralipid infusion in a child with rhabdomyosarcoma and *Staphylococcus epidermidis* sepsis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 12 (1990) 231-6

Abb.1 Kategorien und deren Wichtungen zur wissenschaftlichen Evidenz von Empfehlungen modifiziert nach den Richtlinien der IDSA (Hughes 1997) und der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des Robert Koch-Institutes* (Creutzig 2001)

[Zurück zum Anfang](#)

Kategorien

- I. Generelle Empfehlung
- II. Orts- und situationsabhängige Empfehlung
- III. Keine einheitliche Empfehlung
- IV. Gesetzliche Regelungen

Wichtung

- A Nutzen der Massnahme ist wissenschaftlich gut belegt durch mindestens eine randomisierte Studie (gute Evidenz),
- B Nutzen der Massnahme ist durch mindestens eine gute, nicht-randomisierte, klinische, multizentrische Studie, Fallkontrollstudien oder unkontrollierten Experimenten belegt bzw. wird aufgrund von Expertenmeinung empfohlen (moderate Evidenz),
- C Nutzen der Massnahme kann aufgrund bisheriger Studien bzw. Erfahrungen nicht sicher beurteilt werden (schwache Evidenz),
- D Fehlender Nutzen der Massnahme ist durch mindestens eine randomisierte oder eine gute, nicht-randomisierte, klinische, multizentrische Studie belegt (fehlende Evidenz).

*Veröffentlicht als Vorwort zur 16. Lieferung (Febr. 2000) der Loseblattsammlung: Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, Verlag Urban & Fischer, München

Tab. 1 Vorteile und Nachteile von getunnelten (TCVAD) und voll implantierten (ICVIP) CVAD

TCVAD (Broviac, Hickman, Groshong¹)

- Vorteile:** Keine Punktion erforderlich, kann noch am Operationstag angeschlossen werden.
In der Regel zweilumiges System:
 Zusätzliche periphere Verweilkatheter seltener erforderlich.
 Ermöglicht die parallele Gabe inkompatibler Infusate und großer Volumina.
 Erleichtert die Stammzellseparation.
- Nachteile:** Erhebliche Störung des Körperbildes, auch in den ambulanten Therapiephasen.
Risiko der akzidentellen Dislokation durch Zug am System.
Muss mehrmals wöchentlich gespült und frisch geblockt werden.
Kann auch dann kontaminiert und infiziert werden, wenn er nicht in Gebrauch ist.
Baden und Duschen nur eingeschränkt möglich.
Häufiger Lokalinfektionen an der Eintrittsstelle, Gefahr der Tunnelinfektion.

ICVIP (Port)

- Vorteile:** Geringere Beeinträchtigung des Körperbildes, wenn nicht in Gebrauch.
Muss nicht mehrmals wöchentlich gespült und frisch geblockt werden.
Patient darf 12 Stunden nach Entfernung der Huber Nadel baden und duschen (Punktionsstelle mit Wasser-undurchlässigem Pflaster schützen).
Nach Verschluss der Punktionsstelle nur sehr geringes Risiko der Kontamination und Infektion; keine Dislokation bei Zug am System (Dislokation der Nadel möglich).
- Nachteile** Aufwendigeres Implantationsverfahren.
Höhere Kosten (System plus Huber-Nadeln)
Sollte erst nach Abschluss der Wundheilung erstmals punktiert werden.
Muss von medizinischem Fachpersonal oder speziell ausgebildeten Eltern punktiert werden (Schmerzen; bei jeder Punktion erneutes Risiko der Infektion, Fehlpunktion, eines Extravasates oder Hämatoms).
Nur ein Lumen (häufiger zusätzliche periphere Verweilkatheter erforderlich).
Durch Turbulenzen in der Kammer häufiger Thrombosierung und mechanische Okklusion ?
Lokalinfektionen können sich auf die Portkammer ausweiten und sind dann schwierig zu behandeln.
Wenn ein infizierter ICVIP explantiert werden muss, resultiert eine tiefe Wunde (Porttasche), häufig mit verzögerter und entstellender sekundärer Wundheilung (ggf. ist aus kosmetischen Gründen eine Zweitoperation erforderlich).

¹ Beim Groshong-Katheter verhindert ein an der Katheterspitze gelegenes Ventil den (außer bei der Blutentnahme) unerwünschte Rückstrom von Blut in den Katheter.

Tab.2: CVAD als Infektionsquelle: Kriterien (modifiziert nach Salzman et al. 1995)

Hohe Wahrscheinlichkeit, dass der CVAD die Infektionsquelle darstellt

Quantitative Blutkultur mit dem Ergebnis einer mindestens um den Faktor 5 höheren Koloniezahl des gleichen Erregers aus der Blutkultur, die aus dem CVAD entnommen wurde (im Vergleich zur periphervenösen Blutkultur).

Persistierendes Fieber (mit oder ohne Sepsiszeichen) trotz antibakterieller Chemotherapie, das unmittelbar nach der Explantation des CVAD sistiert.

Auffiebern des Patienten unmittelbar nach Spülung des CVAD oder Infusion über einen CVAD, der zuvor geblockt war.

Nachweis eines identischen Infektionserregers im Abstrich / Wundsekret der lokal infizierten Austrittsstelle des CVAD und in der Blutkultur (bei Koagulase-negativen Staphylokokken mindestens zwei unabhängige Kulturen).

Infektion des Kathetertunnels oder der Porttasche (tiefe Wundinfektion) mit Nachweis eines Infektionserregers im Wundsekret oder in intraoperativ gewonnenen Abstrichen / Gewebeproben.

Semiquantitative Kultur der Katheterspitze (> 15 KBE, Methode nach Maki et al. 1977).

Nachweis des gleichen Infektionserregers im Infusat, am Katheterhub und in der Blutkultur.

Keine sichere Zuordnung, sondern CVAD-assoziierte Infektion

Bei einem Patienten mit Bakteriämie, Sepsis, septischem Schock oder septischem Schock mit Multiorganversagen wird in der aus dem CVAD entnommenen Blutkultur ein Infektionserreger isoliert (bei Koagulase-negativen Staphylokokken mindestens zwei unabhängige Kulturen), der nicht aus einer Infektion an anderer Stelle stammt.

Tab 3: Infektiöse Komplikationen, ICVIP und TCVAD bei Kindern (Auswahl)

Autor und Jahr (Lit.)	Patienten (Zahl der CVAD)	ICVIP Inzidenzdichte/ Anwendungstage	TCVAD Inzidenzdichte/ Anwendungstage	Bemerkung
Shapiro 1982 (216)	N = 27 (31)	-	2,68/1000	10 von 11 TCVAD-assoziierte Bakteriämien in situ geheilt.
Darbyshire 1985 (48)	N = 36 (49)	-	6,8/1000	Hohe Inzidenzdichte v.a. durch <i>S.epididymidis</i> verursachter CVAD-assoziiierter Infektionen.
Colombani 1985 (45)	N = 50 (61)	-	0,47/1000	57% aller TCVAD zur Knochenmarktransplantation implantiert. Home care durch die Eltern.
Golladay 1986 (83)	N = 29 (29)	0,34/1000	-	Keine Kontrollen. Auch nicht-onkologische Patienten.
Cairo 1986 (37)	N = 46 (53)	-	3,1/1000	Signifikante Reduktion der Inzidenzdichte durch gezielte Intervention (neuer Standard, Schulung).
Pegelow 1986 (174))	N = 15 (16)	0,49/1000	-	Keine Kontrollen. Auch nicht onkologische Patienten.
Mc Dowell 1986 (147)	N = 12	1,89/1000	-	Kleine Patientenzahl. Keine Kontrollen.
Shulman 1987 (187)	N = 31	0,56/1000	-	Keine Kontrollen.
Becton 1988 (24)	N = 66 (71)	1,5/1000	-	Keine Kontrollen.
Shulman 1988 (188)	N = 61 (61)	-	Nur Infektionsraten: 57% Einlumen 52% Doppellumen	Kein Bezug zur Liegedauer. Lokalinfektionen eingerechnet.

Tab 3 Fortsetzung: Infektiöse Komplikationen, ICVIP und TCVAD bei Kindern (Auswahl)

Autor und Jahr (Lit.)	Patienten (Zahl der CVAD)	ICVIP Inzidenzdichte/ Anwendungstage	TCVAD Inzidenzdichte/ Anwendungstage	Bemerkung
Wurzel 1988 (261)	N = 62 (78) TCVAD = 33 ICVIP = 45	0,14/1000	2,1/1000	RR 1,5, aber: CI ₉₅ 0,7-3,2 (nicht signifikant)
Huckenberry 1989 (100)	N = 82 (82) 18.812 ICVIP-Tage	0,21 / 1000	-	Es wurden nur Infektionen gezählt, die zur Explantation des CVAD führten.
Al-Hathal 1989 (2)	N = 31 (34)	3,5/1000	-	Keine Kontrollen.
Decker 1988 (54)	N = 603	-	2,4 / 1000	Metaanalyse, pädiatrische Onkologie 1977 - 1986
Mirro 1989 und 1990 (155,156)	N = 310 (359) TCVAD = 266 ICVIP = 93	Nur Infektionsrate 11%	Nur Infektionsrate 23%	Unterschied (ICVIP weniger Infektionen) erst nach 400 Anwendungstagen statistisch signifikant.
Van Hoff 1990 (246)	N = 59 (59)	-	2,3 / 1000	Lokale Infektionen 0,54 / 1000 Anwendungstage
Hadjilaskari 1990 (85)	N = 79 (93) TCVAD 77 ICVIP 16	0,33 / 1000	0,27 / 1000	Retrospektive Analyse 1980 - 1988
Severien 1991 (215)	N = 60 (70)	0,5/1000	2,2/1000 Einlumen 2,0/1000 Doppellumen	In situ Therapie in 81% erfolgreich.
Ingram 1991 (104)	N = 274 (274) TCVAD 144 ICVIP 130	0,6 / 1000	2,9 / 1000	22 Monate prospektiv, nicht randomisiert (p < 0.001)
Dawson 1991 (52)	N = 180 (231) 83.101 CVAD Tage !	-	2,1/1000	Empirische in situ Therapie effektiv in ca. 90%.
Rizzari 1992 (200)	N = 125 (135) Einlumen-TCVAD 20.558 TCVAD-Tage	-	5,3/1000 Stationär 5.5/1000 Ambulant 5.3/1000	ID bei Patienten mit Neutropenie (< 500/μl): Stationär 9.0 / 1000 Ambulant 11./1000

Tab 3 Fortsetzung: Infektiöse Komplikationen, ICVIP und TCVAD bei Kindern (Auswahl)

Autor und Jahr (Lit.)	Patienten (Zahl der CVAD)	ICVIP Inzidenzdichte/ Anwendungstage	TCVAD Inzidenzdichte/ Anwendungstage	Bemerkung
Wiener 1992 (254)	N = ? TCVAD = 735 ICVIP = 280	0,15 / 1000 insgesamt 189.485 Tage	0,29 insgesamt 369.422 Tage	Es wurden nur Infektionen gezählt, die zur Explantation des CVAD führten. Riesiger Datenbestand aber: ungenaue Definitionen, Dokumentations-Bias.
La Quaglia 1992 (127)	N = 271 TCVAD = 229 ICIP = 42 (CVAD Tage ?)	Wegen Infektion explantiert: 15% Keine ID	Wegen Infektion explantiert: 30% Keine ID	Device-Typ und Lebensalter signifikante Risikofaktoren für Infektion in der multivariaten Analyse.
Riikonen 1993 (198)	N = 46 Keine Angaben zur Zahl der ICVIP und TCVAD	0,14/1000	0,75/1000	94% aller Episoden mit febriler Neutropenie und 78% aller dokumentierten Bakteriämien wurden in situ erfolgreich behandelt.
DeBacker 1993 (53)	N = 46 (50)	0,13/1000	-	Nur 2 Infektionen auf 15024 Anwendungstage ?
Das 1997 (50)	N 142 (153) TCVAD = 143 ICVIP = 10	1,7/1000	(insgesamt 22.932 Anwendungstage)	9 Monate prospektiv, nicht randomisiert.
Biagi 1997 (28)	N = 73 Groshong = 42 Hickman = 31	-	Groshong 1,3 / 1000 Hickman 2,5 / 1000	Keine signifikanten Unterschiede, auch nicht bei den mechanischen Komplikationen.
Skladal 1999 (239)	N = 22 (27 Hickman)	-	4,2/1000	Katheterinsertion auf der Intensivstation unter iv. Sedierung. Pneumothoraxrate mit 3% erhöht.
Simon 2000 (225)	N = 143 (92) TCVAD 32 ICVIP 60	Stationär 8,2 / 1000 Ambulant 0,5 / 1000 (CVAD-assoziierte Infektionen)	Stationär 6,4 / 1000 Ambulant 0 / 1000 (CVAD-assoziierte Infektionen)	10 Monate prospektiv, nicht randomisiert Wegen Infektion explantiert: TCVAD 2 von 32 (6,3%) ICVIP 4 von 60 (6,7%)