

Aus dem Bereich der Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Präventionsbündel zur Vermeidung Gefäßkatheter-assoziiertes
Blutstrominfektionen in der neonatologischen Intensivmedizin**

Systematische Literaturanalyse international publizierter Interventionsstudien

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von: Sarah Lena Schmid

geb. am: 30.06.1991 in Calw

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Zusammenfassung | 3 |
| 1. Abstract..... | 4 |
| 2. Einleitung..... | 6 |
| 3. Material und Methoden..... | 9 |
| 3.1. Abkürzungsverzeichnis | 9 |
| 3.2. Fragestellung..... | 10 |
| 3.3. Definitionen | 11 |
| 3.4. Literaturrecherche..... | 11 |
| 3.5. Statistische Auswertung..... | 13 |
| 4. Ergebnisse | 14 |
| 4.1. Anzahl und Methodik der eingeschlossenen Studien | 14 |
| 4.2. Definition der Ereignisse | 14 |
| 4.4. Definition von Präventionszielen | 31 |
| 4.5. Klinische Implementierung des Präventionsbündels..... | 31 |
| 4.6. Rückmeldung der Surveillance-Ergebnisse und Complianceraten an das Behandlungsteam..... | 32 |
| 4.7. Händehygiene | 32 |
| 4.8. Kritische Indikationsstellung und Begrenzung der Liegedauer..... | 33 |
| 4.9. Hautantisepsis..... | 33 |
| 4.10. Maximale Barrieremaßnahmen bei Katheteranlage..... | 34 |
| 4.11. Empowerment des Pflegepersonals | 34 |
| 4.12. Überprüfung der Compliance, Checklisten, daily goals..... | 34 |
| 4.13. Verbandswechsel | 35 |
| 4.14. Systemwechsel | 35 |
| 4.15. Vorkonfektionierte Spülspritzen..... | 36 |
| 4.16. Desinfektion des Katheterhubs und anderer Zuspritz-/Anschlussstellen..... | 36 |
| 4.17. Bereitstellung der erforderlichen Medizinprodukte in einem Wagen | 36 |
| 4.18. Spezialisierte Teams..... | 37 |

| | |
|---|----|
| 4.19. Endpunkt CABSI-Rate | 37 |
| 4.20. Details zu den eingeschlossenen Studien der Meta-Analyse..... | 40 |
| 4.21. Gründe für den Ausschluss der 19 Studien von der Meta-Analyse..... | 41 |
| | |
| 5. Diskussion | 42 |
| | |
| 6. Literaturverzeichnis..... | 51 |
| | |
| 7. Anhang..... | 62 |
| | |
| 7.1. CABSI-Inzidenz (Ereignisse pro 100 Patienten) Meta-Analyse..... | 62 |
| 7.2. Inzidenzdichte (Ereignisse pro 1000 Anwendungstage) Meta-Analyse | 63 |
| | |
| 8. Publikationen | 65 |
| | |
| 9. Danksagung | 65 |

1. Zusammenfassung

Hintergrund:

Seit dem Beginn des Einsatzes von Präventionsbündeln zur Vermeidung Gefäßkatheter-assoziiertes Blutstrominfektionen steigt die Zahl der dazu durchgeführten Studien weltweit. Intensivmedizinisch behandelte Früh- und Neugeborene sind Hochrisikopatienten für nosokomiale Infektionen wie die Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (CABSI), weshalb die Infektionsprävention hier einen sehr hohen Stellenwert einnimmt.

Zielsetzung:

Ziel der hier vorgelegten Untersuchung war es, die bis 2016 verfügbaren Studien zum Einsatz von Präventionsbündeln zur Prävention von CABSI auf neonatologischen Intensivstationen systematisch auszuwerten.

Methodik:

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 27 zwischen 2002 und 2016 publizierte Studien zum Einfluss von Präventionsbündeln zur Prävention von CABSI bei neonatologischen Intensivpatienten eingeschlossen. Dabei handelt es sich vorwiegend um Kohortenstudien oder Studien mit einer Analyse unterbrochener Zeitserien vor und nach Intervention (Einführung der Präventionsbündel). Die wichtigsten Informationen aus den ausgewählten Studien wurden in einer einheitlich strukturierten Ergebnistabelle zusammengeführt. In acht Studien wurde die Inzidenzdichte (Ereignisse pro 1000 Patiententage) oder Inzidenzrate (Ereignisse pro 1000 Anwendungstage) von CABSI dezidiert ausgewiesen. Die Daten dieser Untergruppe aller eingeschlossenen Studien wurden in einer Metanalyse zusammengeführt.

Ergebnisse:

Das gepoolte relative Risiko im Vergleich der Gruppen vor und nach Einführung des Präventionsbündels lag bei 0,58 (95% Konfidenzintervall = 0,50 - 0,67) mit einer moderaten Heterogenität ($I^2 = 48,8\%$; CI 95% 0 – 74,5%). Die Studien sind heterogen in Bezug auf die Definition der Endpunkte, sowie in Bezug auf Details der implementierten Maßnahmen. Es gab Hinweise auf einen Publikationsbias zugunsten des Einsatzes von Präventionsbündeln. Insgesamt ergab die kumulative Auswertung einen statistisch und klinisch signifikanten Nutzen von Präventionsbündeln zur Prävention von CABSI bei neonatologischen Intensivpatienten.

Ausblick:

Leiter von neonatologischen Intensivstationen sollten anhand der 2018 aktualisierten Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO)

die präventiven Strategien vor Ort überprüfen. Gemeinsam mit allen beteiligten Berufsgruppen sollten Präventionsbündel definiert und nachhaltig in der klinischen Praxis implementiert werden.

1. Abstract

Background:

Since the start of the assignment of preventive bundles to avoid catheter-associated bloodstream infections (CABSI) the number of conducted studies concerning this clinical topic increases worldwide. Preterm infants and neonates in neonatal intensive care face an increased risk for nosocomial infections like CABSI. In this regard, it is of outstanding importance to exercise infection prevention.

Aim:

The aim of this systematic analysis was to evaluate the available studies up to 2016 on the use of preventive bundles for the prevention of CABSI in neonatal intensive care units.

Methods:

After an extensive literature search, 27 studies published from 2002 to 2016 were included in this systematic review. Most studies are cohort studies or use an interrupted time series analysis before and after the intervention. The most important information was entered into a structured summary of findings table. 8 studies stated CABSI incidence densities (events/1000 inpatient days) and incidence rates (events/1000 utilization days) before and after intervention. The results of these studies subgroup of all eligible studies were used for a meta-analysis.

Results:

The implementation of preventive bundles significantly reduced the pooled relative risk of CABSI (fixed effects, Mantel-Haenszel, Rothman-Boice) at 0.58 (95% CI = 0.50–0.67) with moderate heterogeneity (I^2 48.8%; 95% CI 0–74.5%). The analyzed studies showed heterogeneity in terms of endpoint definitions, details of the preventive bundle, and a publication bias favoring the use of preventive bundles was detected. Eventually, the cumulative analysis demonstrated a statistically and clinically significant benefit of preventive bundles to avoid CABSI in neonatal intensive care.

Perspective:

The medical leaders of neonatal intensive care units in Germany should reexamine local CABSI prevention strategies according to the recently actualized recommendations of the

Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO). Preventive bundles should be defined together with all involved professional groups and sustainably implemented in daily clinical routine.

2. Einleitung

In Deutschland werden jährlich ca. 8500 Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500 g (Very Low Birth Weight (VLBW)) geboren, dies entspricht einem Anteil von ca. 0,8 – 1,5% aller Lebendgeborenen [26]. Etwa 85% aller VLBW-Frühgeborenen überleben heute durch intensivmedizinische Maßnahmen [21].

Während des stationären Aufenthalts tragen die unreifen Frühgeborenen ein hohes Risiko an einer Sepsis zu erkranken [25]. Die Verwundbarkeit von sehr unreif geborenen Frühgeborenen gegenüber systemischen Infektionen liegt in den besonderen Eigenschaften der sich entwickelnden Immunabwehr im Zusammenspiel mit exogenen Einflussfaktoren [16]. Im Vergleich mit reifen Neugeborenen ist die Integrität der physiologischen Barrieren bei VLBW-Frühgeborenen deutlich schwächer und durch viele invasive Maßnahmen (z.B. Blutentnahmen, Anlage von Gefäßkathetern und Magensonden, Intubation, Absaugen der Atemwege, Wechsel von Elektroden) stark ausgelastet [16]. Der wesentliche endogene Risikofaktor der Frühgeborenen ist die extreme Unreife, diese wiederum geht mit einer langen stationären Behandlungsdauer einher. Demnach wird die individuelle Empfindlichkeit für eine Sepsis in bedeutendem Maße von exogenen Faktoren beeinflusst [16]. Das Risiko von nosokomialen Infektionen wird durch die Notwendigkeit des Einsatzes von Medizinprodukten (Devices) exponentiell erhöht. Dies schließt vor allem auch intravaskuläre Katheter mit ein [27, 41, 56-59].

CABSI bedingen die höchsten Kosten von allen nosokomialen Infektionen und führen zu signifikant erhöhter Morbidität, Mortalität und verlängertem Aufenthalt im Krankenhaus bei Erwachsenen, Kindern und in neonatologischen Populationen [65, 67, 70].

Die zentralen Venenkatheter (ZVKs) bei Früh- und Neugeborenen werden hauptsächlich dazu eingesetzt, um einen zeitlich längeren venösen Zugang zu gewährleisten. Dieser stellt dann die Ernährung der Kinder sicher, sowie den Zugang für lebenswichtige Medikamente. ZVKs verhindern des Weiteren auch sich wiederholende schmerzhafteste Prozeduren, die mit der Anlage von peripheren venösen Kanülen assoziiert sind [2, 39]. Mögliche Komplikationen von zentralen Gefäßkathetern sind Infektionen, Dislokation, ein Verschluss und Thrombosen [23, 28].

Gefäßkatheter sind ein signifikanter unabhängiger Risikofaktor für das Entstehen einer nosokomialen Blutstrominfektion (BSI) [27]. Infektionen erschweren bei Frühgeborenen nicht nur den aktuellen Krankenhausaufenthalt, sondern sie können die gesamte Entwicklung des Kindes stören [3, 54, 83, 91]. Deshalb hat die Infektionsprävention in dieser Population auch eine ganz erhebliche Bedeutung [26].

Die erste Entwicklung von Präventionsbündeln auf Intensivstationen beginnt im Jahr 2001. Hier gründet die Voluntary Hospital Association (VHA) zusammen mit dem Institute for Healthcare Improvement (IHI) eine Initiative, welche sie „Idealized Design of the Intensive Care Unit“ (IDICU) nennen. Teams aus 13 Intensivstationen arbeiten eng mit der VHA und der IHI zusammen, um neu über Intensivpflege nachzudenken. Wie kann das höchste Level an Zuverlässigkeit in kritischen Pflegeprozessen und sich daraus ergebende verbesserte Outcomes für die Patienten erreicht werden? Zur gleichen Zeit werden Konzepte für die Verbesserung von Teamwork und Kommunikation eingeführt [74].

Einer der wichtigsten Punkte bei der Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen ist die Surveillance [26]. Diese schließt die fortlaufende systematische Erfassung, Analyse und Interpretation nosokomialer Infektionsraten einschließlich eines Feedbacks dieser Informationen zurück an in die Behandlungsbereiche mit ein [26]. Das deutsche nationale Überwachungssystem für nosokomiale Infektionen bei Früh- und Neugeborenen (NEO-KISS) ist ein Überwachungssystem für im Krankenhaus erworbene Infektionen bei VLBW. Es wurde im Jahr 2000 gegründet, zuerst auf der Grundlage von freiwilligem Beitritt und seit 2006 auf verbindlicher Basis [85]. NEO-KISS deckt die relevantesten nosokomialen Infektionen ab, unter anderem die primäre BSI, Pneumonie und nekrotisierende Enterokolitis in allen neonatologischen Abteilungen in Deutschland [79]. Dieses Überwachungssystem erlaubt auch den Vergleich der eigenen Infektionsdaten mit den Daten anderer Stationen, sogenannter Referenzdaten [26].

Die Inzidenzrate Gefäßkatheter-assoziierten BSI bei Frühgeborenen [18, 72, 84] konnte in den letzten Jahren durch den Einsatz von Präventionsbündel nachhaltig reduziert werden [37, 60, 88].

Als Grundlage für die Inhalte der Präventionsbündel von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen bei Früh- und Neugeborenen soll die Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut dienen [49]. Zu folgenden Stichpunkten werden von der Kommission Empfehlungen ausgesprochen:

- Infektionssurveillance, Erreger- und Resistenzstatistik, Antibiotikaverbrauch
- Blutkulturdiagnostik, mikrobiologische Untersuchung von Katheterspitzen
- Standards, Präventionsbündel und Schulung
- Händehygiene
- Hautantiseptik
- Hautantiseptik vor invasiven Maßnahmen
- Antiseptik des Bauchnabelrestes
- Barrieremaßnahmen bei Anlage von Gefäßkathetern

- Liegedauer und Anlageort von zentralen Venenkathetern bei Frühgeborenen
- Känguruhen bei Frühgeborenen mit zentralem Venenkatheter
- Periphervenöse Punktionen bei Patienten mit peripher eingeführtem zentralem Venenkatheter
- Erhaltungspflege
- Antibiotisch oder antiseptisch imprägnierte Gefäßkatheter
- Nabelarterienkatheter
- Rekonstitution und Zubereitung von Arzneimitteln und Infusionslösungen auf der neonatologischen Intensivstation
- Personalausstattung

In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden insgesamt 27, in Englisch publizierte, Studien zwischen 2002 und 2016 zum Einfluss von Präventionsbündeln zur Prävention Gefäßkatheter-assoziiertes Blutstrominfektionen (CABSI) bei neonatologischen Intensivpatienten eingeschlossen. Das Ziel dieser Arbeit war es, die verfügbaren Studien zum Einsatz von Präventionsbündeln zur Prävention von CABSI auf neonatologischen Intensivstationen systematisch auszuwerten. Dabei ging es allgemein darum, den Nutzen der Präventionsbündel im Hinblick auf die Vermeidung der CABSI darzustellen. Außerdem sollten die verschiedenen Elemente der Präventionsbündel verglichen und methodische Limitationen der diskutierten Studien dargestellt werden.

Die systematische Auswertung, anhand der groß angelegten Tabelle (diese kann Interessent(inn)en jederzeit gern zur Verfügung gestellt werden), der verschiedenen Elemente der Präventionsbündel, stellt die Grundlage für einen Vergleich und einer stetigen Verbesserung der einzelnen Bündelelemente dar. Die Ergebnisse tragen zur Verbesserung und Überprüfung von bereits eingeführten Präventionsbündeln auf neonatologischen Intensivstationen bei. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Präventionsbündel zur Prävention der CABSI weltweit mit Erfolg eingesetzt werden.

3. Material und Methoden

3.1. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--|
| BSI | Blutstrominfektion |
| CABSI | mit einem zentralen Gefäßkatheter assoziierte Blutstrominfektion |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA |
| CHND | Children`s Hospitals Neonatal Database |
| CHX | Chlorhexidin |
| CI95% | 95% Konfidenzintervall |
| CoNS | Koagulase-negative Staphylokokken |
| GA | Gestationsalter bei Geburt in vollendeten Schwangerschaftswochen |
| GG | Geburtsgewicht |
| I^2 | Heterogenitätsstatistik |
| KRINKO | Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, Robert Koch-Institut Deutschland |
| NAK | Nabelarterienkatheter |
| NEO-KISS | deutsches Modul für die Erfassung nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500g bis zur Entlassung/Tod/ > 1800 g |
| NFC | Nadelfreies Konnektionsventil |
| NICU | neonatologische Intensivstation |

| | |
|-------|--|
| NVK | Nabelvenenkatheter |
| OPQC | Ohio Perinatal Quality Collaborative |
| PDCA | Plan-Do-Check-Act |
| PICC | periphervenös angelegter zentraler (Einschwemm-) Venenkatheter |
| PQCNC | Perinatal Quality Collaborative of North Carolina |
| PVK | peripherer Venenverweilkatheter |
| QI | Qualitätsverbesserung |
| ZVK | zentraler Venenkatheter |

3.2. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, die verfügbaren Studien zum Einsatz von Präventionsbündeln zur Prävention von CABSIs auf neonatologischen Intensivstationen systematisch auszuwerten.

Dabei ging es im Allgemeinen darum, den Nutzen von Präventionsbündeln im Hinblick auf das Präventionsziel (Vermeidung von CABSIs: CABSIs-Rate in Prozent, die Inzidenzdichte von CABSIs pro 1000 stationäre Patiententage oder die Inzidenzrate von CABSIs/1000 Anwendungstage) darzustellen.

Außerdem sollten die verschiedenen Elemente der Präventionsbündel verglichen und methodische Limitationen der diskutierten Studien dargestellt werden.

3.3. Definitionen

Tabelle 1: Definitionen und Begriffserklärungen

| Begriff | Definition |
|-----------------------------------|--|
| Nosokomiale Infektion (NI) | Eine Infektion wird in der Neonatologie als nosokomiale Infektion (NI) bezeichnet, wenn der Tag, an dem die ersten Symptome der NI auftreten, frühestens der 4. Tag des Krankenhausaufenthaltes ist. Dies entspricht bei Neugeborenen dem 4. Lebenstag (mehr als 72 Stunden nach der Geburt) [6] |
| Neugeborene | Bis zum 29. Lebenstag |
| Frühgeborene | Neugeborene mit einem Gestationsalter bei Geburt < 37 vollendete Wochen [5] |
| Very low birth weight (VLBW) | Sehr niedriges Geburtsgewicht (< 1500 g) [5] |
| Extremely low birth weight (ELBW) | Extrem niedriges Geburtsgewicht (< 1000 g) [5] |
| Early-onset Sepsis (EOS) | Frühe Form der Neugeborenen-Sepsis im Alter von \leq 72 Lebensstunden [9] |
| Late-onset Sepsis (LOS) | Sepsis im Alter von > 72 Lebensstunden; die Erreger sind häufig nosokomialen Ursprungs [9] |
| Bündel | Mehrere Maßnahmen zur Infektionsprävention, deren Nutzen gut belegt oder sehr wahrscheinlich ist und die in einem zusammenhängenden Konzept in der klinischen Praxis implementiert werden [50] |

3.4. Literaturrecherche

Mithilfe von PubMed (letzter Zugriff 01.10.2016; Suchbegriffe „central venous line, neonatal intensive care, prevention, preventive bundle, central line-associated bloodstream infection“) sowie unter Einbeziehung der in den jeweiligen Artikeln und Übersichtsarbeiten enthaltenen Sekundärzitate, wurden klinische Studien identifiziert, die zwischen 2002 und 2016 in Medline-gelisteten medizinischen Fachzeitschriften nach einem Peer-review-Verfahren veröffentlicht worden sind.

Die ausgewählten Studien enthielten Angaben zu den wichtigsten Aspekten der Infektionsprävention bei der Anlage und der Erhaltungspflege von zentralen Gefäßkathetern bei neonatologischen Intensivpflegepatienten. Außerdem enthielten diese Studien folgende weitere Angaben: Methode der Diagnostik von CABSIs, Definitionen der Endpunkte und der Einfluss der Präventionsstrategie auf beispielsweise die CABSIs-Rate in Prozent, die Inzidenzdichte von CABSIs pro 1000 stationäre Patiententage oder die Inzidenzrate von CABSIs/1000 Anwendungstage.

Da in dieser Patientenpopulation nur sehr selten prospektiv randomisierte, kontrollierte Studien durchgeführt werden, wurden auch Kohortenstudien eingeschlossen, die mit anderen infektionsepidemiologischen Methoden Patientengruppen mit vergleichbaren Basischarakteristika vor und nach der Intervention (Einführung eines Präventionsbündels) verglichen haben [89].

Die wichtigsten Informationen aus den ausgewählten Studien wurden in einer einheitlich strukturierten Ergebnistabelle (summary of findings) zusammengeführt. Die Tabelle wurde im Verlauf des Durcharbeitens der vorliegenden Studien stetig erweitert, sodass am Ende der Durchsicht folgende Items (Spalten) vorlagen:

- Setting
- Studientyp
- Surveillance-Zeitraum
- Einschlusskriterien
- Definition der CABSIs
- Implementierung
- Schulung
- Händedesinfektion
- Empowerment Pflegepersonal
- Hautantiseptik
- Visite (daily goals)
- Multidisziplinäres Team
- Ursachenanalyse nach Auftreten einer CABSIs
- Checklisten und Hinweisschilder
- Einbindung der Eltern/Familien
- Informieren der Mitarbeiter über die BSI/CABSIs - freien Tage seit der letzten BSI/CABSIs
- Änderungen der Indikationen für einen ZVK
- Neue Definition der Entfernung eines Katheters
- Maximale Barriere bei Anlage

- Scrub the hub (Desinfektion von Dreiwegehähnen, Hubs und Zuspritzstellen)
- Systemwechsel/Verbandswechsel
- Zubehör zur ZVK-Anlage
- Vorgefüllte Spritzen
- ZVK-Team
- ZVK-Systemänderungen
- Audits/Überprüfungen der Compliance
- Anzahl der Patienten/Patientencharakteristika
- Outcome: Anzahl CABSIs
- Outcome: Rate CABSIs/1000 Anwendungstage
- Relatives Risiko/Odds Ratio
- Erregerspektrum
- Kosten
- Potentielle Quellen für Bias

3.5. Statistische Auswertung

Durch Daten aus den Originalpublikationen (Patientenanzahl vor und nach Einführung der Präventionsbündel, sowie die Anzahl der CABSIs vor und nach Einführung der Präventionsbündel) konnte mit Hilfe der Vierfeldertafel und des Programms IBM SPSS Statistics 24, das Relative Risiko mit Hilfe der Daten aus acht Studien [11, 18, 61, 73, 79, 80, 90, 99] ausgerechnet werden. Mit den Daten dieser Studien erfolgte eine Meta-Analyse zur Erstellung eines Forest-Plot. Für die Meta-Analyse und Berechnung des kombinierten relativen Risikos mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall wurde die Statistik-Software StatsDirect version 3.0.183 (1. Nov. 2016) verwendet. Zum Einsatz kam das sogenannte fixed effects - Modell, weil die Nullhypothese "Es besteht Heterogenität zwischen den Studien" unter Verwendung von Cochrans Q-Test nicht abgelehnt wurde. Die Ergebnisse wurden zusätzlich mit einem Funnel-Plot und dem zugehörigen Egger's Test for Symmetry im Hinblick auf einen möglichen Publikationsbias untersucht. Bei diesen komplexeren statistischen Auswertungen wurde ich von Frau Gudrun Wagenpfeil aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI) am Universitätsklinikum des Saarlandes unterstützt.

4. Ergebnisse

4.1. Anzahl und Methodik der eingeschlossenen Studien

Insgesamt wurden 27 in Englisch publizierte Studien in die Analyse eingeschlossen. Eine Übersicht geben die Tabellen 2 und 3. Das Studiendesign der analysierten Studien war sehr heterogen. Es handelte sich um monozentrische retrospektive Surveillancestudien [4, 18, 20, 29, 43, 61, 93], eine quasiexperimentelle Studie [8] und prospektive Kohortenstudien [13, 17, 35, 63, 73, 80, 90, 95, 99]. Des Weiteren wurden auch zehn multizentrische Studien aus entsprechenden Surveillance-Netzwerken ausgewertet [11, 22, 31, 40, 42, 69, 79, 84, 86, 96]. Die multizentrischen Studien umfassten Ergebnisse von sechs [42] bis 100 NICUs [31] pro Studie. Prospektiv randomisierte kontrollierte Studien zum Einsatz von Präventionsbündeln bei neonatologischen Intensivpflegepatienten liegen nach unserer Kenntnis (Stand Februar 2019) bisher nicht vor.

4.2. Definition der Ereignisse

Die meisten Studien [13, 18, 20, 22, 31, 35, 43, 69, 73, 80, 84, 86, 93, 96, 99] nutzten zur Definition von CABS I die Kriterien der Centers for Disease Control and Prevention [36]. Zu beachten ist, dass es 2008 zu einer Änderung der Definition für CABS I kam, die durch CoNS oder andere potentielle Kontaminanten der Blutkultur verursacht wurden. Ab 2008 wurden zur Bestätigung in jedem Fall zwei unabhängige positive Blutkulturen für eine solche BSI gefordert [34]. Insofern die entsprechende Studie 2008 noch nicht abgeschlossen war oder eine vor 2008 untersuchte Kontrollgruppe genutzt werden sollte, ergab sich damit das Problem von zwei unterschiedlichen Definitionen während der gleichen Studie [8, 18, 35, 84, 86, 93]. In 3 Studien wurden die Daten rückwirkend mit der neuen Definition korrigiert [8, 35, 84], in einer weiteren Studie wurde die ‚alte‘ Definition nach 2008 beibehalten [93]. Die Definitionen des deutschen NEO-KISS-Moduls [53] wurden in zwei Studien angewendet [79, 90]. In zwei Studien [17, 95] wurden die Definition der Ereignisse nicht im Detail beschrieben. Bei einigen Studien wurden die primär dokumentierten Ereignisse noch einmal durch unabhängige Infektiologen/Hygienefachärzte überprüft [20, 43]. Die bereits 2002 publizierte Studie von Golombek et al. [29] erfasste auch Blutkultur-negative CABS I (klinische Verschlechterung mit Infektionsverdacht und anschließend sieben Tage Antibiotika, Beginn 24h nach einer PICC-Anlage oder innerhalb von 24h nach einer PICC Entfernung). Schließlich gibt es Studien, deren Endpunktdefinitionen nicht exakt mit denen der CDC oder des NEO-KISS-Moduls übereinstimmen [4, 11, 29, 40, 42, 61, 63].

Tabelle 2: Eingeschlossene Studien, Setting, Studientyp und Surveillance-Zeitraum

| Autor und Jahr | Setting | Studientyp | Surveillance-Zeitraum |
|-----------------------------|---|------------------------------|---|
| Aly et al. 2005 [4] | NICU, George Washington University Hospital, Washington DC (USA) | Retrospektive Kohortenstudie | Januar 1998 - Dezember 2000 Januar 2001 - Dezember 2003 |
| Bizzaro et al. 2010 [8] | NICU 54 Behandlungsplätze Yale-New Haven Children`s Hospital, Connecticut (USA) | Kohortenstudie | Baseline: Juli 2005 - Juni 2007 Postintervention: Januar 2008 - März 2009 |
| Bowen et al. 2017 [11] | Multizentrische QI; 8 NICUs aus New South Wales und Australian Capital Territory (Australien) | Prospektive Kohortenstudie | Januar 2013 - Dezember 2014; Vergleich mit Daten vom Jahr 2012 |
| Chandonnet et al. 2013 [13] | Boston Children`s Hospital in Boston, Massachusetts (USA) 24 Betten NICU | Prospektive Kohortenstudie | Präimplementationsphase: März - September 2011 → Projektkonzeption Implementationsphase: Oktober 2011 → Leitlinien wurden auf den NICU eingeführt Postimplantationsphase: November 2011 - Juli 2012 |
| Cooley et al. 2009 [17] | Northside Hospital in Atlanta; Georgia, (USA) NICU 125 Betten | Prospektive Kohortenstudie | 2001 - Juni 2008 |
| Curry et al. 2009 [18] | Arkansas Children`s Hospital, Arkansas (USA) 85 Betten NICU | Retrospektive Kohortenstudie | 2005 - 2008 |

| Autor und Jahr | Setting | Studientyp | Surveillance-Zeitraum |
|---|--|--|---|
| Dumpa et al. 2016 [20] | Children`s Hospital (Saint Peter`s University Hospital) New Jersey (USA) 54 Betten NICU | Retrospektive Kohortenstudie | Interventionsperiode: April - Dezember 2011 Postinterventionsperiode: Januar 2012 - August 2013 |
| Fisher et al. 2013 [22] | Teilnehmer des PQCNC-CABSI-Projekts 13 NICU in North Carolina (USA) | Prospektive Kohortenstudie | Baseline: Januar 2008 - September 2009 Intervention: Oktober 2009 - Juni 2010 Follow-up: 3 Monate nach Intervention und 12 Monate nach Intervention |
| Golombek et al. 2002 [29] | University Medical Center at Stony Brook; New York (USA) | Retrospektive Kohortenstudie, prospektiv dokumentierte Daten | Baseline: 1993 - 1995 Intervention: Februar 1998 - Mai 1999 |
| Health Research & Educational Trust (HRET) et al. 2011 [31] | 100 NICU aus 9 Staaten der USA Durchschnittlich hatten die Krankenhäuser 26 NICU Betten und 13 neonatale Intermediate Care Betten | Prospektive Kohortenstudie | Baseline: Oktober - Dezember 2011 Intervention: Januar - August 2012 |
| Holzmann-Pazgal et al. 2012 [35] | Children`s Memorial Hermann Hospital Houston, Texas (USA) NICU 118 Betten | Prospektive Kohortenstudie | Präinterventionsperiode (Baseline): Dezember 2006 - Februar 2008 Postinterventionsperiode (Intervention): März 2008 - August 2010 |

| Autor und Jahr | Setting | Studientyp | Surveillance-Zeitraum |
|---------------------------|---|--|--|
| Kaplan et al. 2011 [40] | OPQC in 24 NICUs in Ohio | Analyse unterbrochener Zeitserien | Baseline: April 2006 - August 2008 Intervention: September 2008 - Dezember 2009 |
| Kilbride et al. 2003 [42] | USA: 6 NICUs des Vermont Oxford Netzwerk (VON) | Prospektive Kohortenstudie | 1997 - 2000 |
| Kime et al. 2011 [43] | Covenant Hospital in Saginaw; Michigan (USA) 55 Betten NICU | Prospektive Kohortenstudie | Baseline: Mai - Oktober 2009 Postintervention: Juli - September 2010 |
| McMullan et al. 2016 [61] | NICU, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney (Australien) Universitätsklinik | Retrospektive Kohortenstudie, prospektiv dokumentierte Daten | Baseline: Januar 2012 - Dezember 2012 Intervention: August 2013 - Juli 2014 |
| Neill et al. 2016 [63] | Duke University Medical Center, Universitätsklinik in North Carolina (USA) | Prospektive Kohortenstudie | Präintervention: 2005 - 2007 Intervention (Phase 1): 2007 - 2009 Intervention (Phase 2): 2010 - 2013 |
| Piazza et al. 2016 [69] | 17 Krankenhäuser der CHND alle Krankenhäuser: > 25 NICU Betten | Prospektive Kohortenstudie | Baseline: Januar - Dezember 2011 Intervention: Januar - Dezember 2012 |

| Autor und Jahr | Setting | Studientyp | Surveillance-Zeitraum |
|---------------------------|--|--|--|
| Rallis et al. 2016 [73] | Aristotele University of Thessaloniki, Papageorgious General Hospital (Griechenland) NICU, 26 Betten | Prospektive Kohortenstudie | Präinterventionsperiode: Januar - September 2012 Interventionsperiode: Oktober - Dezember 2012 Postinterventionsperiode: Januar - September 2013 |
| Salm et al. 2016 [79] | 32 NICUs in Deutschland durch NEO-KISS | Multizentrisches prospektives Surveillance Modul | Baseline: Juli 2007 - Juni 2009 Interventionsperiode: Juli 2009 - Juni 2010 Postinterventionsperiode: Juli 2010 - Juni 2011 |
| Sannoh et al. 2010 [80] | Maria Fareri Children`s Hospital, New York (USA) 50 Betten (Kinderklinik, NICU) | Prospektive Interventionsstudie | Präinterventionsperiode: Juni 2005 - Februar 2006 Postinterventionsperiode: März 2006 - März 2007 |
| Schulman et al. 2011 [84] | 18 Regionale Perinatalzentren des Staates New York (USA) | Prospektive Kohortenstudie | Präinterventionsperiode: Januar - Dezember 2007 Postinterventionsperiode: März - Dezember 2009 |
| Shepherd et al. 2015 [86] | Nationwide Children`s Hospital Columbus, Ohio (USA) | Kontinuierliche prospektive Surveillance | 2003 bis 2013 Interventionen: 2007 - 2011 |
| Steiner et al 2015 [90] | NICU am Universitätsklinikum in Wien (Österreich) | Prospektive Kohortenstudie | Präinterventionsperiode: 2010 Postinterventionsperiode: 2011 - 2012 |

| Autor und Jahr | Setting | Studientyp | Surveillance-Zeitraum |
|-------------------------------|--|---|--|
| Ting et al. 2013 [93] | BC Women`s Hospital and Health Centre, Vancouver (British Columbia, Canada) NICU: 60 Betten | 1. Retrospektive Beobachtungsstudie 2. Interventionsstudie | Periode 1: August 2007 - Juni 2008 Periode 2: Juli 2008 - Mai 2009 Periode 3: Juni 2009 - April 2010 Periode 4: Mai 2010 - März 2011 |
| Wilder et al. 2016 [95] | 36 Betten NICU im Südwesten der USA | Prospektive Kohortenstudie | 2011 - 2014 |
| Wirtschafter et al. 2010 [96] | QI Collaborative in Kalifornien (USA) 13 NICUs alle NICUs: zwischen 23 und 84 Betten | Prospektive interventionelle Kohortenstudie | Baseline: Januar - August 2006 Intervention: September 2006 - Juni 2007 Follow-Up: Juli - Dezember 2007 |
| Zhou et al. 2015 [99] | Children`s Hospital of Fudan University, Shanghai (China) NICU mit 30 Betten (seit Juni 2008: 50 Betten) Bemerkung: ZVKs wurden in diesem Krankenhaus erst seit 2004 eingeführt und formell in der Routine Prozedur in der NICU aufgenommen seit März 2007 | Prospektive Kohortenstudie | Baseline Phase (Phase 1): Januar - Dezember 2008 Interventions Phase (Phase 2): Januar - Dezember 2009 Follow-Up (Phase 3): Januar - Dezember 2010 |

Tabelle 3: Anzahl der Patienten, Patientencharakteristika, Definition CABSI, Outcomes

| Autor und Jahr | Anzahl der Patienten / Patientencharakteristika | Definition CABSI | Outcome Rate CABSI /1000 Anwendungstage |
|-------------------------|--|---|---|
| Aly et al. 2005 [4] | Baseline: n = 169 Intervention: n = 367 Signifikante Unterschiede der beiden Gruppen: medianes GA, medianes GG; Anteil VLBW; medianer Krankenhausaufenthalt | Eigene Definition: Positive Blutkultur mit Kontaminanten: Nicht als BSI definiert, wenn Antibiotika < 72 Stunden bzw. Bestätigung durch zweite separate Blutkultur. | <i>Keine Angaben, ob NVK miteingeschlossen.</i> Baseline 15,17 Intervention 2,1 Odds Ratio vor vs. nach Intervention: 4,15 (95% CI 2.1-8.3) |
| Bizzaro et al. 2010 [8] | Baseline: 417 Neugeborenen (522 perkutane ZVKs und 49 chirurgisch implantierte ZVKs) Intervention: 159 Neugeborene (171 perkutane ZVKs und 33 chirurgisch implantierte ZVKs) signifikante Unterschiede der Gruppen: ELBW → Baseline: 29,5%; Intervention: 43,4% Dauer der Beatmung, Intubation (Median) →Baseline: 4 Tage; Intervention: 8 Tage | CDC-Kriterien vor 2008; nach der Änderung 2008 wurden weiterhin diese Kriterien verwendet. Es erfolgte jedoch zusätzlich eine separate Analyse mit den Kriterien nach 2008. Adjustierung der Ergebnisse an Unterschiede im Geburtsgewicht zwischen den beiden Populationen. | <i>Ohne NVK.</i> <u>CDC-Definition vor 2008:</u> Baseline: 8,40 Intervention: 1,28 RR: 0,19 (CI95%: 0,08-0,45) <u>CDC-Definition nach 2008:</u> Baseline: 7,01 Intervention: 1,28 RR: 0,26 (CI95%: 0,11-0,64) |

| Autor und Jahr | Anzahl der Patienten / Patientencharakteristika | Definition CABS I | Outcome Rate CABS I /1000 Anwendungstage |
|--------------------------------|--|---|--|
| Bowen et al. 2017 [11] | 1075 Neugeborene (< 29 SSW) | <p>Eigene Definition: <u>BSI</u>: 1. definiertes Pathogen in der Blutkultur oder 2. Wachsen eines möglichen Kontaminanten (z.B. CoNS) im Blut + Behandlung mit einem Antibiotikum \geq 96 Stunden (oder Tod < 96 Stunden) + Wachsen des gleichen Organismus in der wiederholten Blutkultur oder \geq 1 pathologischer Labormarker oder klinische Symptome einer systemischen Infektion Eine positive Blutkultur wurde als Kontamination kodierte, wenn: der Organismus ein potentieller Hautkontaminant war und der Patient < 96h mit Antibiotika behandelt wurde. Einzelfallprüfung durch interdisziplinäres Team. <u>CABS I</u>: BSI + PICC / Nabelkatheter vorhanden oder BSI innerhalb von 48h nach der Entfernung, außer es lag eine andere Quelle der BSI vor.</p> | <p><i>In dieser Studie wurden auch NVK eingeschlossen.</i></p> <p>Baseline 9,9 \pm 4,3 Intervention (2013) 8,1 \pm 3,9 Intervention (2014) 5,4 \pm 1,7</p> |
| Chandonnet et al. 2013 [13] | Keine Angaben zur Patientenzahl. ZVK-Tage: Baseline: 1933; Intervention: 392 Postintervention: 2411 Patienten-Tage: Baseline: 4332; Intervention: 649; Postintervention: 5570 Anwendungsraten: Baseline: 0,45; Intervention: 0,60; Postintervention: 0,43 | CDC-Kriterien von 2008 | <p><i>Keine Angaben, ob NVK miteingeschlossen.</i></p> <p>Baseline: 2,6 Intervention: 2,6 Postintervention: 0,8</p> |

| Autor und Jahr | Anzahl der Patienten / Patientencharakteristika | Definition CABS I | Outcome Rate CABS I /1000 Anwendungstage |
|----------------------------|--|-------------------------|--|
| Cooley et al. 2009 [17] | Keine Angaben | CDC-Kriterien vor 2008 | <i>Kein Einschluss von NVK.</i> 2000: 6,3; 2001: 6,2; 2002: 5,6; 2003: 6,3; 2004: 4,2; 2005: 3,8; 2006: 2,2; 2007: 2,8; 2008 (Oktober 2007- Juni 2008): 1,3 |
| Curry et al. 2009 [18] | 2007: 470 Patienten mit ZVK 2008: 263 Patienten mit ZVK | CDC-Kriterien nach 2008 | <i>Kein Einschluss von NVK.</i> PICC 2005: 3,1 2007: 1,1 Broviac Katheter 2005: 9,3 2007: 3,3 Gesamt 2005: 4,9 2007: 2,1 |

| Autor und Jahr | Anzahl der Patienten / Patientencharakteristika | Definition CABS I | Outcome Rate CABS I /1000 Anwendungstage |
|----------------------------|--|-------------------------|---|
| Dumpa et al. 2016 [20] | <p>Interventions- und Postinterventionsgruppen waren vergleichbar hinsichtlich: GG, GA, Geschlecht, Sektio Anteil, frühzeitiger Blasensprung, mütterliches Fieber, vorzeitige Wehen, Beatmungstage, Länge des Krankenhausaufenthaltes</p> <p><i>ZVK-Tage:</i> Präintervention 2009: 1934; 2010: 2342 Intervention: 1375 Postintervention: 2373</p> | CDC-Kriterien nach 2008 | <p><i>In dieser Studie wurden auch NVK eingeschlossen.</i></p> <p>Präintervention 2009: 2,1 2010: 1,3 Intervention: 4,4 Postintervention: 0</p> |
| Fisher et al. 2013 [22] | Keine Angaben | CDC-Kriterien nach 2008 | <p><i>Keine Angaben, ob NVK miteingeschlossen.</i></p> <p>Baseline: 3,94 Intervention: Januar 2010: 1,16 Follow-up: Juli 2010 - Juni 2011: 1,16 Juli 2011: 0,67</p> |

| Autor und Jahr | Anzahl der Patienten / Patientencharakteristika | Definition CABS I | Outcome Rate CABS I /1000 Anwendungstage |
|---|--|---|--|
| Golombek et al. 2002 [29] | Baseline: 89 Intervention: 47 Geburtsgewicht und Gewicht bei Anlage sind in der Interventionsgruppe signifikant niedriger | Eigene Definition: <u>CABS I</u> : klinische Verschlechterung und positive Blutkultur und Gebrauch von Antibiotika, bei welchen ein PICC seit wenigstens 24 h eingesetzt wurde oder bei welchen der PICC in den letzten 24h entfernt wurde <u>CABS I, Blutkultur negativ</u> : klinische Verschlechterung und 7 Tage Antibiotikatherapie oder: Beginn 24 h nach einer PICC-Anlage oder: innerhalb von 24 h nach einer PICC Entfernung. | <i>Kein Einschluss von NVK.</i> Baseline: 15,8 Intervention: 5,1 |
| Health Research & Educational Trust (HRET) et al. 2011 [31] | Gesamte ZVK-Tage Baseline: 13.215 Intervention: Januar: 15.187; Februar: 15.655; März: 17.728; April: 18.257; Mai: 19.558; Juni: 17.296; Juli: 16.318; August: 11.690 | CDC-Kriterien nach 2008 | <i>In dieser Studie wurden auch NVK eingeschlossen.</i> Baseline: 2,04 Intervention: Januar: 0,99; Februar: 0,70; März: 1,35; April: 0,99; Mai: 1,13; Juni: 1,16; Juli: 1,10; August: 0,86 |

| Autor und Jahr | Anzahl der Patienten / Patientencharakteristika | Definition CABS I | Outcome Rate CABS I /1000 Anwendungstage |
|----------------------------------|--|---|---|
| Holzmann-Pazgal et al. 2012 [35] | Keine Angaben | CDC-Kriterien vor 2008, wurden dann aber korrigiert auf Grundlage der geänderten Definition von 2008 | <p><i>In dieser Studie wurden auch NVK eingeschlossen.</i></p> <p>Baseline: 12,9 → 11,6 (korrigiert nach Änderung der Definition)</p> <p>Intervention: 4,0</p> <p>Vor der Intervention (ZVK-Team) GG 751-1000g: 9,7</p> <p>Nach der Intervention GG 751-1000g: 5,3 → keine signifikante Änderung der CABS I Rate</p> <p>Signifikanter Unterschied in allen anderen Gewichtsklassen vorhanden.</p> |
| Kaplan et al. 2011 [40] | Intervention: Informationen von 125.150 Patientenpflege Tagen 42.612 Tage davon mit liegenden Kathetern | <p><i>Eigene Definition:</i> <u>Nosokomiale Infektion Definition</u> (Vermont Oxford Netzwerk)</p> <p>1) Positive Kultur aus Blut oder Liquor ≥72 Stunden nach der Geburt oder 2) Positive Kultur (CoNS) aus Blut oder Liquor ≥72 Stunden nach der Geburt und klinischen Infektionszeichen und Antibiotikatherapie für mindestens 5 Tage</p> <p><u>CABS I:</u> Kein anderer Fokus, ZVK vorhanden oder vor weniger als 48 Stunden entfernt.</p> | <p><u>Prävalenz der Late-onset Sepsis</u></p> <p>Baseline: 18,2% Intervention: 14,0%</p> <p>Während der Intervention waren 69% der LOS Ereignisse CABS I (keine Baseline Daten zu diesem Anteil)</p> |

| Autor und Jahr | Anzahl der Patienten / Patientencharakteristika | Definition CABS I | Outcome Rate CABS I /1000 Anwendungstage |
|---------------------------|--|--|---|
| Kilbride et al.2003 [42] | Keine Angaben | Eigene Definition: Bei Infektionsverdacht: 2 separate Blutkulturen, Mindestvolumen 1 ml. | Hier wurde als Outcome die Mittlere Inzidenz (alle teilnehmenden Kliniken) der CoNS-Bakteriämie gewählt 1997: 24,6% Juli-Dezember 2000:16,4% Relatives Risiko 0,67 (95%CI: 0,51-0,87) |
| Kime et al. 2011 [43] | Baseline: 71 Kinder ZVK-Tage: 1-86 Tage (Mittelwert: 17 Tage) Postintervention: 29 Kinder ZVK-Tage: 1-68 Tage (Mittelwert: 12 Tage) Gesamtanwendungstage (PICC + Broviac): 2009: 1727; 2010: 1512 | CDC-Kriterien nach 2008 | <i>Keine Angaben zum Einschluss von NVK.</i> Baseline: 15,6 Postintervention: 0 →Klinische Signifikanz, aber keine statistische Signifikanz. |
| McMullan et al. 2016 [61] | Baseline: n = 214 / medianes GA 32 Wochen, medianes Geburtsgewicht (GG) 1.660g / Chorioamnionitis 30% Intervention: n = 162 / medianes GA 31 Wochen, medianes GG 1.644g / Chorioamnionitis 38% | Eigene Definition: <u>CABS I</u> : gesicherte BSI und Vorhandensein eines ZVKs von mehr als 48h vor Zeichen und Symptomen einer Infektion <u>Gesicherte BSI</u> : Wachstum eines Pathogens in der Blutkultur und Antibiotikatherapie. Bei potentiellen Kontaminanten: Monokultur des Erregers plus laborchemische Infektionszeichen oder wiederholter Nachweis in der Blutkultur | <i>In dieser Studie wurden auch NVK eingeschlossen.</i> Baseline 8,5 Nach Intervention 2,3 Relatives Risiko: 0,3 (CI95%: 0,1-0,86) |

| Autor und Jahr | Anzahl der Patienten / Patientencharakteristika | Definition CABS I | Outcome Rate CABS I /1000 Anwendungstage |
|----------------------------|--|--|---|
| Neill et al. 2016 [63] | 2005 bis 2013: 6790 Kinder wurden auf der NICU aufgenommen 2005-2007: 2186 Patienten 2008-2010: 2311 Patienten 2011-2013: 2293 Patienten | Eigene Definition: <u>BSI</u> : positive Blutkultur mind. 48 h nach Geburt Wenn CoNS in einer positiven Blutkultur gefunden wurden, wurde dies als eine Infektion angesehen falls: - 2 positive Blutkulturen innerhalb von 4 Tagen - 3 positive Blutkulturen in innerhalb von 7 Tagen - 4 positive Blutkulturen innerhalb von 10 Tagen | <u>In dieser Studie: BSI/1000 Patiententage</u> Präintervention: 5,62 Intervention (2009): 2,44 Intervention (2010): 0,27 BSI/ 2013: 0,25 |
| Piazza et al. 2016 [69] | Baseline: 116.987 ZVK- Anwendungstage Intervention: 119.003 ZVK- Anwendungstage | CDC-Kriterien nach 2008 | <i>Keine Angaben, ob NVK miteingeschlossen.</i> Baseline: 1,33 Intervention: 1,08 CABS I Rate sank um 19,3% |
| Rallis et al. 2016 [73] | Präintervention: 94 Postintervention: 59 | CDC-Kriterien nach 2008 | <i>In dieser Studie wurden auch NVK eingeschlossen.</i> Präintervention: 12,0 Postintervention: 3,4 |

| Autor und Jahr | Anzahl der Patienten / Patientencharakteristika | Definition CABS I | Outcome Rate CABS I /1000 Anwendungstage |
|----------------------------|--|------------------------|--|
| Salm et al. 2016 [79] | 6.222 Patienten; 231.868 Patiententage (gesamt) Baseline: 113.867 Interventionsperiode: 62.488 Postinterventionsperiode: 55.513 | NEO-KISS-Definition | <i>Inzidenzdichte PVK-assoziiert</i> Baseline: 3,04 Interventionsperiode: 2,58 (nicht signifikant) Postinterventionsperiode: 2,29 (→ p= 0,005) Postinterventionsperiode Relatives Risiko 0,75 (CI95%: 0,61-0,92) <i>Inzidenzdichte ZVK-assoziiert</i> Baseline: 2,63 Interventionsperiode: 2,19 (nicht signifikant) Postinterventionsperiode: 1,98 (p= 0,009) Postinterventionsperiode: Relatives Risiko 0,75 (CI95%: 0,60- 0,93) |
| Sannoh et al. 2010 [80] | Präinterventionsperiode: 163 Postinterventionsperiode: 210 ZVK-Tage: Präinterventionsperiode→2926; Postinterventionsperiode→3229 | CDC-Kriterien vor 2008 | <i>In dieser Studie wurden auch NAK und NVK eingeschlossen.</i> Präinterventionsperiode: NAK, NVK: 15 / PICC: 23 Postinterventionsperiode: NAK, NVK: 5 / PICC: 12 NAK, NVK Odds Ratio 0,47 (CI95%: 0,17-0,91) PICC Odds Ratio: 0,33 (CI95%: 0,12-0,91) |

| Autor und Jahr | Anzahl der Patienten / Patientencharakteristika | Definition CABS I | Outcome Rate CABS I /1000 Anwendungstage |
|------------------------------|---|--|---|
| Schulman et al. 2011 [84] | Präinterventionsperiode: ZVK-Tage: 61.096; Patienten-Tage: 237.996; ZVK-Anwendungsrate: 0,26 Postinterventionsperiode: ZVK-Tage: 55.137; Patienten-Tage: 206.846; ZVK-Anwendungsrate: 0,27 | CDC-Kriterien zu Beginn vor 2008, dann wurden die Daten vor 2008 rückwirkend geprüft und angepasst an die Definition nach 2008 | <i>Keine Angaben, ob NVK miteingeschlossen.</i> Nach 2008 mit angepassten Daten: Präinterventionsperiode: 3,5 Postinterventionsperiode: 2,1 Relatives Risiko 0,6 (95%CI: 0,48-0,75) |
| Shepherd et al. 2015 [86] | ZVK- Tage: 2003: 8888; 2007: 13580; 2009: 13479; 2011: 13226; 2013: 11059 Patienten Tage: 2003: 30449; 2007: 43947; 2009: 47679; 2011: 50002; 2013: 54923 | CDC-Kriterien nach 2008 | <i>Keine Angaben, ob NVK miteingeschlossen.</i> Januar 2007: 6,0 Mai 2007: 1,43 Juni 2008: 0,68 2013: 0,54 (signifikante Reduktion ab Mai 2007) |
| Steiner et al 2015 [90] | Patienten in der gesamten Studienperiode: 526 VLBW 2010: Patienten: 168 2011: Patienten: 161 2012: Patienten: 197 | NEO-KISS Definition | <i>Kein Einschluss von NVK.</i> 2010:13,9 2011:9,5 2012:4,7 |
| Ting et al. 2013 [93] | Anzahl der Katheter-Tage: Periode 1: 3958; Periode 2: 4004; Periode 3: 4527; Periode 4: 4068 | CDC-Kriterien vor 2008 | <i>In dieser Studie wurden auch Nabelvenenkatheter eingeschlossen.</i> Periode 1: 7,9 Periode 2: 3,3 Periode 3: 2,6 Periode 4: 2,2 |

| Autor und Jahr | Anzahl der Patienten / Patientencharakteristika | Definition CABS I | Outcome Rate CABS I /1000 Anwendungstage |
|----------------------------------|--|--|--|
| Wilder et al. 2016 [95] | ZVK - Tage/Jahr: 2011: 2300; 2012: 3313; 2013: 3679; 2014: 3880 | Keine Angaben, wahrscheinlich CDC-Definitionen | <i>Keine Angaben zum Einschluss von NVK, alle Angaben im Text beziehen sich auf PICCs.</i> 2011: 3,9 2012: 1,5 2013: 1,4 2014; 0,26 |
| Wirtschafter et al. 2010 [96] | Patiententage gesamt: 2006: 196.005 (ZVK Tage: 59.182) 2007: 203.670 (ZVK Tage: 73.077) | CDC-Kriterien vor 2008 | <i>In dieser Studie wurden auch NVK eingeschlossen.</i> Gesamt Kohorten Ergebnis: Baseline: 4,32 Follow-up: 3,22 Reduktion um 25% |
| Zhou et al. 2015 [99] | n: 171, mit 10.299 Patiententagen Phase 1: 29 Phase 2: 51 Phase 3: 91 In dieser Studie wurden in Phase 2 und 3 auch ein Anteil an Kindern >2500g eingeschlossen: Phase 2 : < 2500g: 88% Phase 3: < 2500g: 95% ZVK-Tage Phase 1: 480; Phase 2: 1.177; Phase 3: 2.287 ZVK-Anwendungsrate Phase 1: 0,24; Phase 2: 0,39; Phase 3: 0,42 → statistisch signifikante Zunahme der ZVK Anwendungsrate | CDC-Kriterien nach 2008 | <i>In dieser Studie wurden auch NVK eingeschlossen.</i> Phase 1: 16,7 Phase 2: 7,6 Phase 3: 5,2 Relatives Risiko Phase 3 0,31 (CI95%: 0,13- 0,77) |

4.3. Blutkulturdiagnostik

Das genaue Vorgehen in Bezug auf die Blutkulturdiagnostik wird nur bei Kilbride et al. [42] im Detail beschrieben (bei Infektionsverdacht zwei periphere Blutkulturen mit einem Mindestvolumen von je 1 ml). Die meisten Studien enthalten Angaben zur Anzahl der Blutkulturen (1-2) [4, 8, 11, 13, 18, 20, 22, 29, 31, 35, 40, 42, 43, 61, 63, 69, 73, 79, 80, 84, 86, 90, 93, 96, 99], nicht jedoch zum Mindestblutvolumen pro Blutkulturflasche.

4.4. Definition von Präventionszielen

Eine konkrete Zielvorgabe, was durch die Einführung des Präventionsbündels in einem definierten Zeitraum zum Schutz der Patienten erreicht werden soll, findet sich in sieben Studien [17, 22, 40, 42, 69, 95, 96]. Das Ziel der Initiative bei Cooley et al. [17] war die Reduktion der CABSIRate um mindestens 50% in 12 Monaten; dies wurde tatsächlich erreicht. Das Ziel, die CABSIRate um 75% zu reduzieren, wurde bei Fisher et al. [22] nicht ganz erreicht (Reduktion um 71%). In der Studie von Wilder et al. [95] wurde das gesetzte Ziel (Reduktion der CABSIRate um mindestens 50% von 2011 bis 2014) deutlich übertroffen (Reduktion um bis zu 92%). Hingegen strebten Wirtschaftler et al. [96] eine Reduktion der CABSIRate um 25% an und erreichten dies auch. Ausschlaggebend für die konkrete Zielvorgabe ist auch die Ausgangssituation, heißt, wie hoch ist die Inzidenzrate der CABSIRate zu Beginn der Initiative. Die Katheter-assoziierten Infektionsrate der Studien [17, 22, 69, 95, 96] zu Beginn der Initiative reichten von 1,16 CABSIRate/1000 PICC Anwendungstage bis 4,32 CABSIRate/1000 Anwendungstage.

4.5. Klinische Implementierung des Präventionsbündels

Die Studien unterschieden sich bezüglich der konkreten Herangehensweise an die Implementierung des Präventionsbündels. In den meisten Studien erfolgte sie durch ein übergeordnet verantwortliches multidisziplinäres Team [8, 13, 17, 20, 22, 31, 40, 43, 61, 63, 69, 86, 93, 95, 99] mit bis zu 20 Mitarbeitern [8]. Eine kontrollierte Strategie der Einführung ist das Vorgehen in überschaubaren „PDCA-Zyklen“ [15], zum Beispiel bei Ting et al. [93] und Kilbride et al. [42]. Bei McMullan et al. [61] wurde ein strukturiertes Schulungsprogramm nach der SCORPIO-Methode [33] zur Implementierung des Präventionsbündels eingesetzt. Bei diesem Verfahren erläutern (Wissensvermittlung) und demonstrieren (Vermittlung von praktischen Fähigkeiten) Tutoren das konkrete Vorgehen in einem Trainingssetting mit

mehreren Stationen (z.B. Anlage eines ZVK, Verbandswechsel, Systemwechsel) in kleinen Gruppen.

4.6. Rückmeldung der Surveillance-Ergebnisse und Complianceraten an das Behandlungsteam

Um dem Behandlungsteam den Nutzen von Präventionsmaßnahmen (oder zu Anfang: das Ausmaß des Problems) zu verdeutlichen, ist die regelmäßige Rückmeldung der aktuellen CABSIRaten essentiell. Dies wurde in vielen Studien umgesetzt [8, 11, 18, 20, 22, 43, 61, 63, 86, 95, 96]. Bei McMullan et al. [61] gab es ein monatliches Feedback der CABSIRaten an den Oberarzt, ein vierteljährliches Feedback an die Mitarbeiter über das Schulungsprogramm und alle 6 Monate einen formellen Ergebnisbericht (Anwendungsrate und CABSIRaten). Bei Bizarro et al. [8] und bei Dumpa et al. [20] wurden neben den Zwischenberichten die Zahl der Tage ohne CABSIm Aufenthaltsraum des Personals ausgehängt. Jeweils nach 100 CABSIfreien Tagen wurden die Mitarbeiter bei Curry et al. [18] besonders gelobt (positive Rückmeldung). Studien, die die Compliance ihrer Mitarbeiter mit den Präventionsbündeln überprüften, informierten die Mitarbeiter über die Ergebnisse in Aushängen [43, 63] oder durch einen Newsletter [95]. Bei Shepherd et al. [86] wurden die Ergebnisse der Compliance-Überprüfung im Intranet der Klinik zugänglich gemacht.

4.7. Händehygiene

In nahezu allen hier analysierten Präventionsbündeln lag ein besonderes Augenmerk auf der Händehygiene [8, 11, 13, 17, 18, 20, 22, 31, 40, 42, 43, 61, 63, 69, 73, 79, 80, 84, 86, 90, 93, 95, 96, 99]. In vielen Präventionsbündeln [17, 22, 31, 40, 42, 43, 69, 86, 93, 95, 96] sind sehr konkrete Hinweise zur Händehygiene zu finden. In einigen Studien kommen zusätzlich zur Händedesinfektion saubere Einmalhandschuhe bei jedem Kontakt mit dem Infusionssystem zur Anwendung [31]. In sechs Studien wurde die Compliance bei der Händehygiene gezielt überprüft [11, 13, 17, 42, 43, 93]. Bei Kime et al. [43] wurde die Händehygiene-Compliance kontinuierlich überprüft. Eine Umfrage unter dem Fachpersonal ergab, dass 15% der Mitarbeiter nicht von dem konkreten Nutzen bei der Prävention von CABSIm überzeugt waren [43]. Spezielle Schulungsmodule zur Händehygiene werden in zehn Studien [8, 11, 20, 43, 63, 69, 79, 80, 90, 99] umgesetzt. In einigen US-amerikanischen Studien (z.B. bei Cooley et al. [17]) wurden die Hände nicht desinfiziert, sondern mit einer 2%igen CHG Seifenlotion gewaschen.

4.8. Kritische Indikationsstellung und Begrenzung der Liegedauer

Einige Studien thematisierten auch eine kritische Indikationsstellung für die Anlage eines PICC [61, 79]. In acht Studien [8, 11, 22, 29, 31, 43, 96, 99] wurden zur Verkürzung der Liegedauer Kriterien für die möglichst frühzeitige Entfernung des PICC festgelegt. Die Entfernung des Katheters ab einer enteralen Ernährungsmenge von 120 ml/kg/d erfolgte in sechs Studien [11, 22, 31, 43, 96, 99]. In der Studie von Bowen et al. [11] lag diese Grenze bei 120 - 140 ml/kg.

4.9. Hautantiseptik

Bei sehr unreifen Frühgeborenen (v.a. mit einem Geburtsgewicht < 1000 g in den ersten beiden Lebenswochen) ist die Frage der am besten geeigneten Hautantiseptik bei Anlage eines Gefäßkatheters weiter ungeklärt [16]. Zehn von 27 Studien [4, 11, 20, 29, 42, 43, 73, 80, 90, 99] enthalten keine genauen Angaben zur Auswahl des Hautantiseptikums. Die meisten Studien geben in ihren Präventionsbündeln explizit die Hautantiseptik vor ZVK-Anlage an [17, 18, 22, 61, 63, 69, 84, 86, 93, 96] und empfehlen bestimmte Antiseptika [17, 22, 40, 69, 84, 86, 96]. Vor der PICC-Anlage erfolgte in sechs Studien eine Hautantiseptik mit Chlorhexidin (CHX) [17, 18, 22, 61, 69, 96]. Die Einwirkzeit betrug 30 Sekunden bis 3 Minuten, mit längerer Einwirkzeit bei Anlage des Gefäßkatheters in der V. femoralis [69, 86]. Die in den hier analysierten Studien angegebenen CHX-Konzentrationen reichten von 0,015% bis 3,15% [17, 61, 63, 69, 84, 86, 93, 95, 96], die Isopropanol-Konzentrationen wurden zwischen 4% (in einem Kombinationspräparat) und 70 % angegeben [8, 17, 63, 69, 84, 86, 93]. In sechs Studien [17, 63, 69, 84, 86, 93] wurde die Hautantiseptik mit CHX 2%/Isopropanol 70% durchgeführt. In fünf Studien wurde PVP-Jod verwendet [17, 22, 69, 86, 96]. Die Hautantiseptik bei Fisher et al. [22] und Piazza et al. [69] konnte auch mit Isopropanol ohne CHX erfolgen. In sechs Studien [13, 18, 31, 35, 40, 95] wurde auch beim Verbandswechsel die Eintrittsstelle mit CHX desinfiziert. In zwei Studien [63, 93] erfolgte dies mit CHX/Isopropanol, in vier Studien mit PVP-Jod [8, 31, 40, 95], in einer Studie alternativ zum PVP-Jod mit Isopropanol 70% [8]. In einigen Studien gab es Anwendungsbeschränkungen in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht, Gestationsalter und vom chronologischen Lebensalter [13, 17, 18, 63, 69, 86]. Bei Piazza et al. [69] und Shepherd et al. [86] wurde bei Frühgeborenen mit einem chronologischen Lebensalter unter zwei Monaten 70% Isopropanol oder PVP-Jod eingesetzt, während bei einem chronologischen Lebensalter \geq zwei Monate CHX 2%/Isopropanol 70% zum Einsatz kam. In der Studie von Cooley et al. [17] war CHX 2%/Isopropanol 70% Mittel der Wahl bei Neonaten \geq 28 Wochen (GA) mit einem Lebensalter \geq zehn Tage; vorher wurde PVP-Jod

verwendet. Bei Curry et al. [18] war die Grenze für den Einsatz von CHX 2%/Isopropanol 70% ein Geburtsgewicht über 1000 g und ein Lebensalter von mindestens zwei Wochen. Bei Chandonnet et al. [13] und bei Neill et al. [63] lag die Grenze für den Einsatz von CHX 2%/Isopropanol 70% bei einer Schwangerschaftswoche von mindestens 28 Wochen. Bei Ting et al. [93] wurde bei Frühgeborenen < 1000 g nach Ablauf der Einwirkzeit das Antiseptikum mit steriler Kochsalzlösung abgetupft.

4.10. Maximale Barrieremaßnahmen bei Katheteranlage

Das Anlegen zusätzlicher Schutzkleidung (sterile Handschuhe, Mund-Nasen-Schutz, steriler Kittel, Kopfhäube) und die Verwendung eines sterilen Lochtuches, das den Patienten bei der Katheteranlage großflächig abdeckt, ist in den meisten Studien Bestandteil des Präventionsbündels [11, 13, 17, 18, 22, 35, 40, 61, 69, 73, 79, 84, 86, 90, 93, 96, 99]. Bei Piazza et al. [69], Fisher et al. [22], Kaplan et al. [40] und Wirtschaftler et al. [96] wird zusätzlich ein Mund-Nasen-Schutz für assistierendes Personal im Umkreis von 1,5 m empfohlen. Nicht in allen Studien wird die OP-Haube erwähnt [93]. In zehn Studien gibt es keine detaillierten Angaben zu maximalen Barrieremaßnahmen [4, 8, 20, 29, 31, 42, 43, 63, 80, 95].

4.11. Empowerment des Pflegepersonals

In fünf Studien war das assistierende Fachpersonal berechtigt, die Katheteranlage zu stoppen, wenn durch Nichteinhalten des Präventionsstandards das Risiko einer nicht mehr aseptischen Insertion bestand [22, 31, 40, 93, 96]. Das Fachpersonal orientierte sich dabei an einer Checkliste [43, 93].

4.12. Überprüfung der Compliance, Checklisten, daily goals

Der Nutzen eines Präventionsbündels lässt sich nur dann realistisch einschätzen, wenn die Umsetzung der im Bündel enthaltenen Maßnahmen überprüft wird. In 20 der hier analysierten Studien (74%) wurde eine Überprüfung der Compliance durchgeführt [8, 13, 17, 20, 22, 31, 35, 40, 42, 43, 61, 63, 69, 73, 80, 84, 86, 93, 95, 96]. Die Methode der Beobachtung und Rückmeldung war jedoch sehr unterschiedlich. Häufigster Gegenstand einer gezielten Überprüfung war die Händehygiene [11, 13, 17, 42, 43, 61, 63, 69, 86, 93, 96].

In der Mehrzahl der hier analysierten Studien [20, 22, 35, 43, 61, 63, 69, 73, 79, 80, 84, 86, 90, 93, 96] waren Checklisten für die Katheteranlage und für die wichtigsten Kontrollpunkte der Erhaltungspflege Bestandteil der Intervention. Bei Shepherd et al. [86] wurde die Compliance bei der Anlage und Pflege durch unabhängige Beobachter ebenfalls anhand von

Checklisten evaluiert. Nach einem Jahr lag die Compliance mit dem Protokoll bei Katheteranlage und den Maßnahmen der Erhaltungspflege konstant über 90%. In der Studie von Kaplan et al. [40] wurde die Einhaltung jeder einzelnen Bündelkomponente monatlich geprüft; im Mittel lag sie in den 24 NICUs über 90%, es gab jedoch auch Zentren mit deutlich niedrigerer Compliance.

In 15 Studien [8, 11, 13, 22, 31, 35, 40, 43, 61, 69, 79, 84, 86, 96, 99] wurden „daily goal sheets“ eingesetzt. Dies sind Standardformulare, in denen täglich bei der Visite bestimmte kritische Kontrollpunkte abgefragt und diskutiert werden. Vor allem geht es um die Frage, ob der zentrale Gefäßkatheter noch benötigt wird oder entfernt werden kann.

4.13. Verbandswechsel

Der Verbandswechsel des ZVKs ist ein weiterer Dreh- und Angelpunkt in der Prävention der CABSIs. Dieser kann mit maximalen Barrieremaßnahmen [8, 31, 35, 69, 86, 96] oder aseptisch [4, 18, 84] durchgeführt werden. Der Verbandswechsel bei Holzmann-Pazgal et al. [35] erfolgte unter Einsatz maximaler Barrieremaßnahmen; zusätzlich zur Händedesinfektion trugen die Mitarbeiter dabei eine Kopfhaube, einen Mund-Nasen-Schutz, einen sterilen Kittel und sterile Handschuhe. Ähnlich wurde dies bei Piazza et al. [69] gehandhabt.

In einigen Studien [4, 8, 13, 63, 69, 95] wird eingefordert, den Verbandswechsel immer zu zweit durchzuführen. Das Verbandswechselintervall war ebenfalls in den hier analysierten Studien nicht einheitlich. In neun Studien [8, 11, 17, 29, 43, 61, 63, 80, 84] wurde der semipermeable transparente Folienverband am PICC nur gewechselt, wenn er verschmutzt oder nicht mehr intakt war oder sich ablöste. Curry et al. [18] wechselten den Verband (inklusive der CHX-freisetzenden Auflage) an Broviac-Kathetern wöchentlich und am PICC alle zwei Wochen. Nicht alle Studienprotokolle schreiben das Verbandswechselintervall genau vor [31]. Curry et al. [18] nutzten CHX-freisetzende Wundauflagen an der PICC-Eintrittsstelle bei Kindern, deren Gestationsalter mindestens 28 Wochen betrug und die chronologisch älter als zehn Tage waren. 2008 wurde wegen Hautirritationen unter dem Biopatch™ auf einen Silber- imprägnierten Alginatverband umgestellt. Dieser Verband wurde auch in der Studie von Neill et al. [63] verwendet.

4.14. Systemwechsel

Detaillierte Vorgaben zum Systemwechsel in den Präventionsbündeln der Studien finden sich in 13 Studien [4, 17, 20, 35, 40, 42, 43, 63, 69, 84, 93, 95, 96]. Lediglich in zwei Studien [4, 95] findet sich die Vorgabe, den Systemwechsel zu zweit durchzuführen. Acht Studien [4, 17, 20, 42, 63, 69, 93, 96] enthielten eine Empfehlung zum Systemwechsel-Intervall. Beispielsweise

wurden bei Aly et al. [4] täglich die Infusionssysteme gewechselt, über die Lipidlösungen, Blut oder Blutprodukte verabreicht wurden. Infusionsleitungen für Kurzinfusionen wurden direkt nach der Verabreichung entfernt. Bei Neill et al. [63] wurde ein Systemwechsel bei kristalloiden Lösungen alle 96 Stunden vorgenommen. Bei Ting et al. [93] und bei Kilbride et al. [42] wurde ein Systemwechsel alle 72 Stunden (innerhalb von 24 Stunden bei Bluttransfusion) vorgenommen. Dumpa et al. [20] und Cooley et al. [17] empfehlen den Systemwechsel alle 24 Stunden.

4.15. Vorkonfektionierte Spülspritzen

Vorkonfektionierte Spülspritzen mit steriler physiologischer Kochsalzlösung wurden in drei multizentrischen Studien als Teil des Präventionsbündels eingesetzt [31, 40, 96], um das Risiko einer Kontamination bei manuellem Aufziehen zu beseitigen.

4.16. Desinfektion des Katheterhubs und anderer Zuspritz-/Anschlussstellen

Die Präventionsbündel von 19 Studien [8, 11, 18, 22, 31, 35, 40, 61, 63, 69, 80, 84, 86, 93, 96] hoben die Bedeutung einer Desinfektion von Katheterhubs, Dreiwegehähnen und nadelfreien Konnektionsventilen bei jeder direkten Manipulation hervor („Scrub the hub“). Die hierzu verwendeten Antiseptika und die exakte Methode der Durchführung unterschieden sich jedoch zwischen den Studien. In vielen Studien wurde zur Desinfektion des Hubs/von Zuspritzstellen CHX (meist 2%) mit oder ohne Isopropanol (70%) verwendet, die Einwirkzeit variierte zwischen 15 und 30 Sekunden. Das Zeitintervall für die Trocknung nach erfolgter Desinfektion wurde in sieben Studien [17, 18, 22, 31, 40, 61, 69] nicht exakt angegeben. Bei Sannoh et al. [80] sollte das Desinfektionsmittel mindestens 30 Sekunden trocknen, bei Wirtschafter et al. [96] waren es nur 15 Sekunden.

4.17. Bereitstellung der erforderlichen Medizinprodukte in einem Wagen

In 13 Studien [11, 13, 17, 20, 22, 40, 80, 84, 86, 93, 95, 96, 99] wird auf die Bereitstellung aller für die Katheteranlage oder für den Verbandwechsel erforderlichen Medizinprodukte in einem ZVK-Wagen hingewiesen. Bei Sannoh et al. [80] gab es einen solchen Wagen in jedem Mehrbettzimmer.

4.18. Spezialisierte Teams

In zehn Studien [13, 17, 18, 29, 35, 69, 86, 95, 96, 99] wurde zur korrekten Umsetzung des Präventionsbündels ein Team aus Mitarbeitern mit spezieller Ausbildung/speziellem Training eingeführt. In sieben Studien [17, 18, 29, 69, 86, 96, 99] war das Team vor allem für die Anlage von PICCs zuständig. Einige Studien [13, 17, 29, 35, 95, 96, 99] nutzten diese Teams auch für die Erhaltungspflege (u.a. Systemwechsel, Verbandswechsel) bzw. explizit für die Supervision/Beobachtung und Dokumentation der Erhaltungspflege von PICCs [17, 18, 29, 99].

4.19. Endpunkt CABSI-Rate

In Tabelle 3 sind die Effekte der Präventionsbündel auf die CABSI-Rate dargestellt. Eine signifikante Abnahme der CABSI-Rate findet sich in 17 [4, 8, 11, 18, 20, 29, 35, 42, 61, 73, 79, 80, 84, 86, 90, 93, 99] der 27 Studien (inklusive der Studie von Kilbride et al. [42], in der nur Blutstrominfektionen durch CoNS untersucht wurden). Das relative Risiko nach Intervention wird zwischen 0,17 und 0,75 angegeben. Dies entspricht einer Abnahme der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer CABSI zwischen 25% und 83%. Beispiele für besonders ausgeprägte Effekte bei einer hohen Ausgangsrate zwischen 11,6 und 16,7 CABSI/1000 Anwendungstagen finden sich in sechs Studien [4, 35, 43, 73, 90, 99]. Nach Intervention sinkt die hohe Ausgangsrate der Studien auf 0 bis 5,2 CABSI/1000 Anwendungstage. Keine statistische Signifikanz bei hoher klinischer Relevanz zeigen die Ergebnisse von Kime et al. [43], mit einer Ausgangsrate von 15,6 CABSI/1000 Anwendungstage und keiner CABSI nach der Intervention. Weitere vier Studien [13, 17, 31, 95] zeigen einen Rückgang der CABSI-Rate ohne statistische Signifikanz. Bei Fisher et al. [22] kam es zu einer Reduktion der CABSI-Rate um 71% in einem Zeitraum von zehn Monaten. Bei Piazza et al. [69] waren es 19%, bei Wirtschaftfer et al. [96] 25%. Bei Neill et al. [63] sank die Inzidenzdichte der BSI innerhalb von fünf Jahren um 92% (von 6.08 auf 0.45 pro 1000 Patiententage).

Des Weiteren zeigt Abbildung 1 die Ergebnisse einer Metanalyse von Daten aus acht Studien, in denen die CABSI-Inzidenz vor und nach der Intervention ausgewiesen wurde. Das gepoolte relative Risiko (Fixed effects, Mantel-Haenszel, Rothman-Boice) beim Vergleich der Gruppen vor und nach Einführung des Präventionsbündels lag demnach bei 0,58 (95% CI = 0,50 - 0,67) mit einer moderaten Heterogenität (I^2 48,8%; 95% CI 0 – 74,5%). Der Funnel Plot (Abbildung 2) dieser Studien mit dem dazu gehörigen Egger's Test for symmetry (-2,16; 95% CI -3,17 bis -1,15; $P = 0,002$) deutet auf einen möglichen Publikationsbias zugunsten eines niedrigen gepoolten relativen Risikos hin.

Abbildung 1: Forrest Plot, relatives CABSİ-Risiko (Inzidenz; 8 Studien)

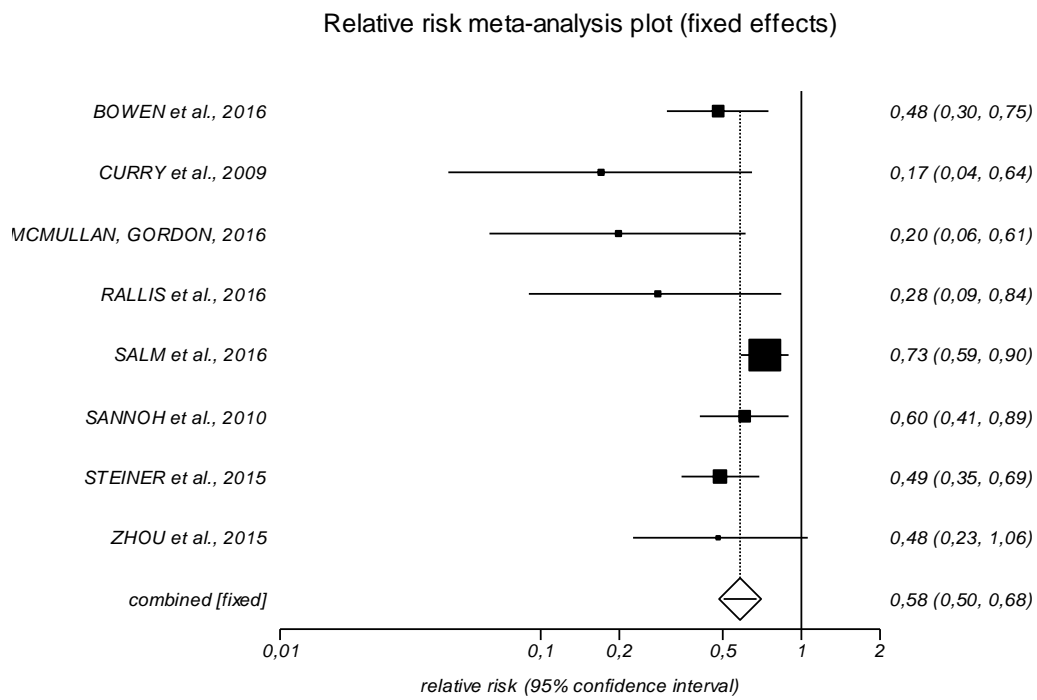


Abbildung 2: Funnel Plot, Publikationsbias (Inzidenz von CABSİ; 8 Studien)

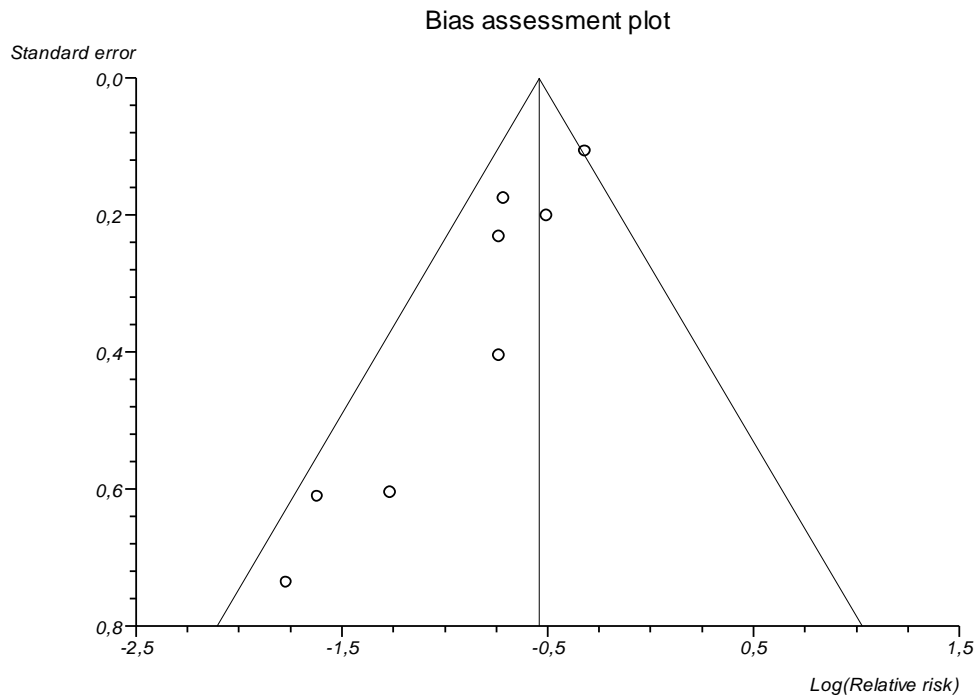


Abbildung 3 zeigt die Metaanalyse aus sieben Studien zur Inzidenzrate mit einer gepoolten Rate Ratio von 0,55 (95% CI 0,47 - 0,66; $P < 0,0001$). In Abbildung 4 findet sich der dazu gehörige Funnel Plot, der ebenfalls Hinweise für einen signifikanten Publikationsbias zugunsten eines niedrigen gepoolten relativen Risikos darstellt (Egger Test -1,36; 95% CI -1,82 bis -0,89; $P = 0,0006$).

Die vollständige Meta-Analyse findet sich im Anhang der vorliegenden Arbeit.

Abbildung 3: Forrest Plot, relatives CABSI-Risiko (Inzidenzdichte; 7 Studien)

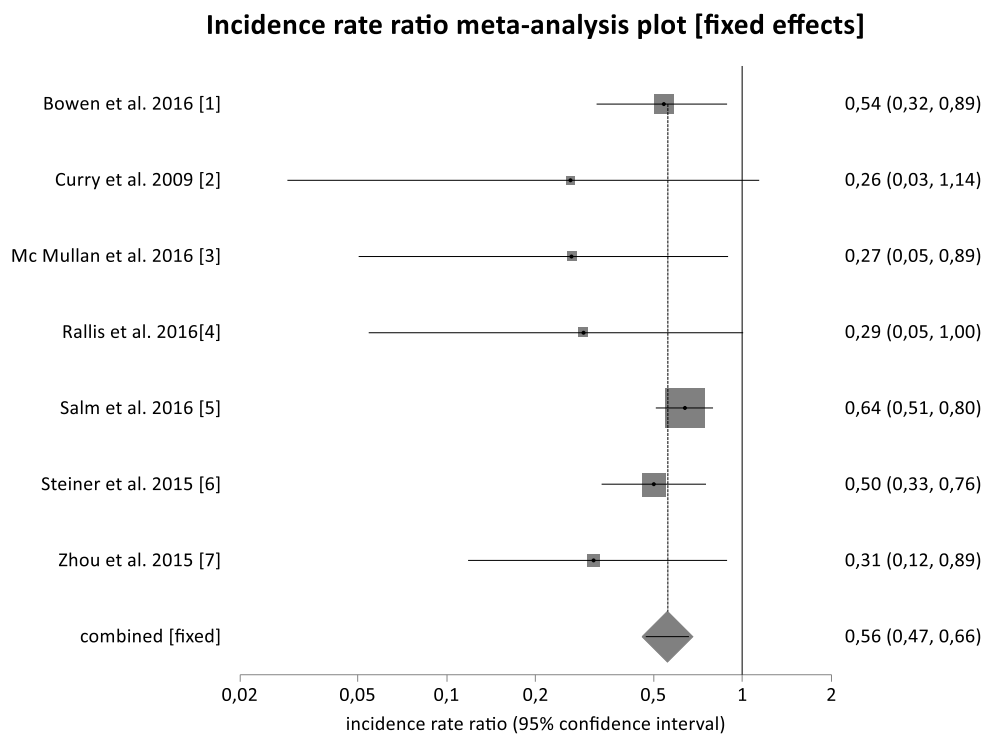
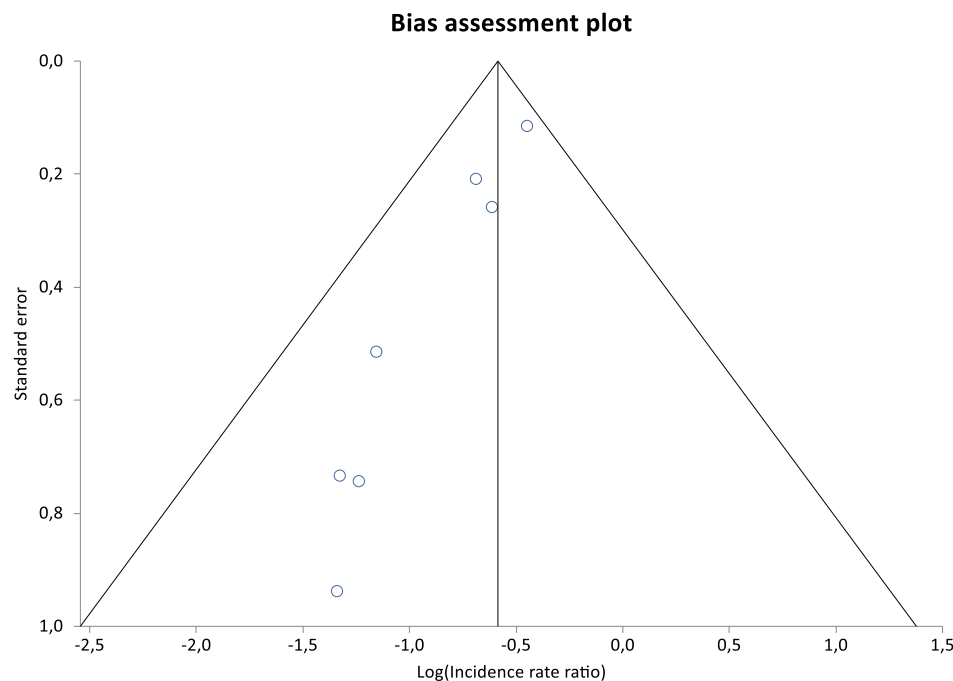


Abbildung 4: Funnel Plot, Publikationsbias (Inzidenzdichte von CABSI; 7 Studien)



4.20. Details zu den eingeschlossenen Studien der Meta-Analyse

Die älteste Studie der Meta-Analyse wurde 2009 publiziert [18], eine im Jahr 2010 [80], zwei Studien 2015 [90, 99], die weiteren 50% wurden 2016 publiziert [11, 61, 73, 79].

Die Studien wurden auf unterschiedlichen Kontinenten durchgeführt: zwei Studien [18, 80] sind Studien aus der USA, zwei weitere Studien [11, 61] wurden in Australien und eine Studie [99] in China durchgeführt. Die drei Studien aus Europa wurden von Steiner et al. [90] in Österreich durchgeführt, von Salm et al. [79] in Deutschland und von Rallis et al. [73] in Griechenland verwirklicht. Zwei [11, 79] der miteinbezogenen Studien sind multizentrische Kohortenstudien. Die Beobachtungszeiträume in den verschiedenen Studien erstrecken sich über neun Jahre (zwischen 2005 und 2014).

Die einzelnen Präventionsbündelelemente der einzelnen Studien sind heterogen.

Die Händehygiene ist in allen acht Studien als Bündelelement integriert.

Die vorliegenden acht Studien unterscheiden sich teilweise in der unterschiedlichen Definition der Ereignisse. Bei den Studien von Bowen et al. [11] und McMullan et al. [61] werden eigene Definitionen der Ereignisse verwendet. Hingegen wird bei Curry et al. [18] und Sannoh et al. [80] die CDC-Definition der Ereignisse vor 2008 verwendet, bei Rallis et al. [73] und Zhou et al. [99] wird die CDC-Definition der Ereignisse nach 2008 [36] benutzt und bei Salm et al. [79] und Steiner et al. [90] wird die NEO-KISS-Definition der Ereignisse benutzt.

Ein wichtiger Baustein der Präventionsbündel ist die Schulung der Mitarbeiter, dies wurde auch in allen acht Studien umgesetzt. In Workshops und Fortbildungen wurden die Präventionsbündel-Maßnahmen erklärt und trainiert. Bei zwei der Studien [90, 99] wurde sogar ein Simulationstraining mit den zuständigen Mitarbeitern durchgeführt.

Die täglichen „Daily Goal Sheets“, welche eine tägliche Beurteilung des ZVKs und die Entfernung von unnötigen ZVKs bei der Visite darstellen, wurde nur in 50% [11, 61, 79, 99] der in der Meta-Analyse getesteten Studien in die Präventionsbündel mitaufgenommen.

Auch Checklisten und Hinweisschilder finden sich bei fast allen Studien der Meta-Analyse [11, 61, 73, 79, 80, 90, 99].

Die folgenden Präventionsbündel werden nur von einzelnen der in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien verwendet:

- Einbindung der Eltern in die Maßnahmen [11, 90]
- Informationen (z.B. veröffentlichen der CABSİ-Raten) an die Mitarbeiter [11, 18, 61]
- Neue Definitionen für den Katheter-Einsatz [61, 79]
- Neue Definitionen für die Katheter-Entfernung [11, 99]
- Zubehör zur ZVK-Anlage [11, 80, 99] mit Gebrauch eines speziellen ZVK-Wagens
- Verschiedene ZVK-Systemänderungen [11, 18, 61, 79]
- ZVK-Team [18, 99]

Außer bei Sannoh et al. [80] wurden bei allen anderen Studien der Meta-Analyse das Einhalten von maximalen Barrieremaßnahmen bei der Anlage eines ZVKs in die Präventionsbündel übernommen.

Des Weiteren beschreiben nur 50% der Studien [11, 18, 61, 80] die explizite Aufnahme und Schulung des genauen Ablaufes der Desinfektion von Dreiwegehähnen, Hubs und Zuspritzstellen am ZVK. Jedoch unterscheiden sie sich auch untereinander in den jeweiligen Anweisungen und verwendeten Desinfektionsmitteln.

Ein wesentlicher Nachteil der analysierten Studien ist, dass die Überprüfung der Compliance nur bei 50% vorhanden war [11, 61, 73, 80].

4.21. Gründe für den Ausschluss der 19 Studien von der Meta-Analyse

Die unterschiedlichen Definitionen der Ereignisse (siehe Tabelle 3) führten zum Ausschluss von 6 Studien [4, 8, 29, 40, 42, 63] von der Metaanalyse. So unterscheiden Aly et al. [4] und Neill et al. [63] nicht zwischen CABSİ und BSI. Bei Kilbride et al. [42] finden sich nur die Angaben zur Mittlere Inzidenz der CoNS-Bakteriämie. Die weiteren 13 ausgeschlossenen Studien [13, 17, 20, 22, 31, 35, 43, 69, 84, 86, 93, 95, 96] konnten aufgrund von fehlenden

Angaben zur mittleren CABSİ-Inzidenz oder Inzidenzdichte nicht in die Metaanalyse miteingeschlossen werden. Beispielsweise fehlten bei 13 Studien [13, 17, 20, 22, 31, 35, 43, 69, 84, 86, 93, 95, 96] die Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Patienten.

5. Diskussion

Diese systematische Literaturanalyse bestätigt auf der Grundlage von 27 Studien (mit integrierter Metanalyse) den positiven Nutzen von Präventionsbündeln zur Vermeidung von CABSİ bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen. Die Studien wurden mithilfe von PubMed sowie unter Einbeziehung der in den jeweiligen Artikeln und Übersichtsarbeiten enthaltenen Sekundärreferenzen identifiziert. Im Folgenden wurden die Elemente der Präventionsbündel aus den eingeschlossenen Studien in einer einheitlich strukturierten Ergebnistabelle (summary of findings) zusammengeführt, mit fünf Items zu den Rahmenbedingungen der Studien, 21 Items für die einzelnen Maßnahmen, sowie vier zusätzlichen Items zu den Effekten von Präventionsbündeln in Hinblick auf die Vermeidung von CABSİ, sowie vier zusätzliche Items wie Details zum Erregerspektrum, zu den Kosten, und ob potentielle Quellen für einen Bias vorliegen. Somit konnten einzelne Bündelelemente zwischen den Studien verglichen werden. Hier zeigte sich dann auch, dass unter bestimmten Items, zum Beispiel bei der Händedesinfektion zwar 24 Studien [8, 11, 13, 17, 18, 20, 22, 31, 40, 42, 43, 61, 63, 69, 73, 79, 80, 84, 86, 90, 93, 95, 96, 99] dieses als eines der Bündelelemente nutzen, dass sich die Implementierung dieses Elements jedoch im Detail zwischen den Studien unterscheidet. Beispielsweise findet sich bei Bizzarro et al. [8] unter dem Item „Händehygiene“ die Schulung in theoretischen und praktischen Lerneinheiten zu den Indikationen und zur Technik (korrekten Durchführung) der Händehygiene. Bei Bowen et al. [11] gehört zu diesem Item zusätzlich, dass Händedesinfektionsmittel an jedem Bett bereitgestellt wurden sowie die reguläre Prüfung der Handhygiene-Compliance. Diese Heterogenität in den einzelnen Bündelelementen kann als Nachteil angesehen werden, wenn man die Studien vergleichend in einer Metaanalyse zusammenfassen möchte. Diese Heterogenität ist jedoch grundsätzlich auch ein Ausdruck der Anpassung bestimmter Präventionsmaßnahmen an die konkreten Gegebenheiten, Arbeitsabläufe und Herausforderungen vor Ort, die wiederum eine Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Bündelstrategie darstellt.

Bei Curry et al. [18] erhielten die Mitarbeiter des Behandlungsteams nach jeweils 100 CABSİ-freien Tagen (last incidence reporting) eine Belohnung. Die Rückmeldung der Ergebnisse der Surveillance an das Behandlungsteam ist essentiell; für die Mitarbeiter ist der Nutzen bestimmter aufwendiger Maßnahmen dann besser nachvollziehbar. Grundsätzlich haben

Fehler beim infektionspräventiven Management am zentralen Venenkatheter keine unmittelbar erkennbaren negativen Konsequenzen für die Patienten, weil das zu vermeidende Ereignis (CABSI) mit einer gewissen zeitlichen Latenz auftritt. Das NEO-KISS-Modul stellt ein gut etabliertes und standardisiertes Instrument zur Surveillance von CABSI bei Frühgeborenen zur Verfügung, mit dem Effekte des vereinbarten Präventionsbündels im langfristigen zeitlichen Verlauf dargestellt und an das gesamte Behandlungsteam zurückgemeldet werden können.

Durch Daten aus den Originalpublikationen (Patientenanzahl vor und nach Einführung der Präventionsbündel, sowie die Anzahl der CABSI vor und nach Einführung der Präventionsbündel) konnte das Relative Risiko mit Hilfe der Daten aus 8 Studien [11, 18, 61, 73, 79, 80, 90, 99] ausgerechnet werden. Mit den Daten dieser Studien erfolgte eine Meta-Analyse. Es konnten aufgrund fehlender Daten in den Originalpublikationen keine weitere der 27 Studien in die Meta-Analyse mit aufgenommen werden.

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist die unterschiedliche Definition der Ereignisse (siehe Tabelle 3). Verdeutlichen lässt sich der Effekt von unterschiedlichen Definitionen an den Konsequenzen der 2008 von den CDC neu vereinbarten Definitionen für CABSI, die durch potentielle Kontaminanten der Blutkultur (Bakterien der Hautflora) verursacht werden. Nach der neuen CDC-Definition [36] mussten CoNS in jedem Fall in zwei oder mehr voneinander unabhängig abgenommenen Blutkulturen nachgewiesen werden. CoNS sind die mit Abstand am häufigsten in der Blutkultur nachgewiesenen Infektionserreger bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen mit Late-onset Sepsis (diagnostiziert nach dem dritten Lebenstag). Schulman et al. [84] beschrieben eine „Abnahme“ des Anteils von CABSI durch CoNS von 59% auf 41% allein aufgrund einer retrospektiven Anpassung der CDC-Definitionen nach 2008. Demnach waren vor 2008 in 17% der CABSI keine zwei unabhängigen Nachweise von CoNS in separat entnommenen Blutkulturen verfügbar.

Frühgeborene haben ein sehr geringes Blutvolumen (100 ml/kg, entsprechen bei einem 500 g schweren Kind 50 ml). Die in aktuellen Empfehlungen hervorgehobene Mindestmenge von 1ml [19, 47] in einer für dieses kleine Blutvolumen zugelassenen aeroben Blutkulturflasche wird in der Praxis oft unterschritten, geschweige denn, dass zwei solche Blutkulturen (je 1 ml) vor Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie abgenommen werden. Aus den gleichen Gründen sind parallel zentral- und periphervenös abgenommene Blutkulturen zur Bestimmung einer Differential Time to Positivity in der neonatologischen Intensivmedizin nicht routinemäßig durchführbar [98].

In den für diese Analyse relevanten NEO-KISS-Definitionen (vor der letzten Änderung 2016) hieß es *„Ein einmaliger Nachweis von KNS in der Blutkultur muss die Diagnose der klinischen Sepsis noch nicht ausschließen. Eine klinische Sepsis kann auch diagnostiziert werden, wenn einmalig KNS in der Blutkultur gewachsen sind, dies als Kontamination der Blutkultur gewertet*

wird, die übrigen Kriterien der KNS Sepsis aber nicht erfüllt und die der klinischen Sepsis erfüllt sind.“ Bei der „Mikrobiologisch bestätigte(n) Sepsis mit Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) als alleinigem Erreger“ sind mindestens ein zusätzlicher Laborparameter und mindestens zwei zusätzliche klinische Kriterien zu erfüllen. Insofern besteht auch hier die Möglichkeit, dass einmalige Nachweise von CoNS in der Blutkultur bei Frühgeborenen mit klinischer Sepsis entweder als Kontamination bewertet werden („Klinische Sepsis“) oder als Pathogene („Mikrobiologisch bestätigte(n) Sepsis mit Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) als alleinigem Erreger“). Grundsätzlich ist zudem die CABS I keine gesichert vom Gefäßkatheter ausgehende Infektion [47]. Wenn ein Patient innerhalb von 48 Stunden vor dem Infektionsbeginn, bzw. noch am Infektionsbeginn, einen zentralen Gefäßzugang hatte und kein anderer klinisch/bildgebend definierter primärer Fokus der Infektion vorhanden ist, galt die Sepsis als CABS I. Der semi-quantitative Nachweis von Infektionserregern an der Katheterspitze mit Hilfe der Maki-Methode oder einer Flüssigkultur ist nicht Bestandteil von Surveillance-Definitionen bei Frühgeborenen, obwohl ein signifikantes Wachstum (z.B. > 15 Koloniebildende Einheiten (KBE) bei der Methode nach Maki) einen zusätzlichen Hinweis auf den Gefäßkatheter als Quelle der Infektion geben kann. Kriterien für die CABS I-Surveillance sind nicht ausschlaggebend für die klinische Beurteilung eines Late-onset Infektionsverdachts.

Das Studiendesign der Studien in der vorliegenden Arbeit kann man unter dem Oberbegriff „quasi-experimentell“ zusammenfassen. Hierunter werden Studien gezählt, welche den Nutzen einer Intervention (Präventionsbündel) beurteilen möchten, ohne dass potentielle Confounder durch eine prospektive Randomisierung kontrolliert werden [30]. Eine Randomisierung wäre hier aus ethischen Gründen problematisch: die Effektivität von Präventionsbündeln bzw. einzelner Maßnahmen aus dem Bündel ist bereits gezeigt worden. Diesen Standard of Care möchte man keinem Patienten vorenthalten. Hinzu kommt, dass die komplexe Implementierung und Auditierung eines solchen Bündels nur in der kompletten Abteilung durch alle Beteiligten erfolgen kann (nicht nur bei einzelnen Patienten) [30]. Dieses Studiendesign weist damit einige Limitationen auf [30]. So besteht die Schwierigkeit, wichtige Confounder-Variablen zu kontrollieren. Des Weiteren können positive Ergebnisse auch durch den statistischen Grundsatz der Regression zur Mitte sowie den „maturation effect“ erklärt werden [30]. Die verschiedenen Rangordnungen des quasi-experimentalen Studiendesigns lassen sich nach Harris et al. [30] in drei große Kategorien einteilen:

- Kategorie 1: Studien ohne Kontrollgruppen
- Kategorie 2: Studien mit Kontrollgruppen, aber ohne Vortests
- Kategorie 3: Studien mit Kontrollgruppen und Vortests

Kategorie 1 und 3 lassen sich noch weiter in fünf beziehungsweise drei Untergruppen aufteilen. Hier gilt, ebenso wie bei den großen Kategorien: Je höher die Zahl der Kategorie und Untergruppe, desto höher die Qualität des Studiendesigns [30].

Die meisten in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Studien konnten in die Kategorie 1.1 eingeteilt werden, die Studie von Bizzarro et al. [8] konnte der Kategorie 1.2 zugeordnet werden. Die Kategorie 1.1 wird häufig gebraucht und beinhaltet eine Erhebung der Outcome Parameter vor der Intervention und eine Erhebung nach der Intervention [30]. Eine zweimalige Messung der Outcome Parameter vor der eigentlichen Intervention und einmalige Messung danach gehört zur Kategorie 1.2 [30]. Für zukünftige Studien sind die oben erklärten Rangordnungen und der Artikel von Harris et al. [30] empfehlenswert, um die höchste interne Validität gegenüber einem möglichen Kausalzusammenhang zwischen der Intervention und dem Outcome zu erreichen.

Eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse wurden auch von Ista et al. [38] durchgeführt. Hier wurden außer NICUs auch pädiatrische Intensivstationen und Erwachsenen-Intensivstationen mit eingebunden. Diese Arbeit wurde nach den PRISMA-Leitlinien [62] durchgeführt. Hier wurde genau definiert, welche Elemente zu den ZVK-Anlage-Bündeln und dem Pflegebündel dazugehören müssen. So definiert Ista et al. [38], dass zu den ZVK-Anlage-Bündeln wenigstens maximale sterile Barrieremaßnahmen und eine auf CHX (\pm Isopropanol) basierende Antisepsis des zu punktierenden Areals dazugehören müssen. Die Auflistung der einzelnen Elemente der Präventionsbündel fehlt bei Ista et al. [38]. In die Meta-Analyse der NICUs [38] wurden 13 Studien [8, 10, 12, 13, 22, 35, 43, 52, 68, 75, 76, 84, 96, 99] mit eingebunden. In die eigene Analyse wurden im Unterschied zu Ista et al. [38] nur in Englisch publizierte Studien eingeschlossen (medline gelistet, peer-review). Auch Ista et al. [38] diskutieren, dass die Definition der CABSIs nicht einheitlich ist.

Das gepoolte relative Risiko der vorliegenden Arbeit (Fixed effects, Mantel-Haenszel, Rothman-Boice), errechnet aus der CABSIs-Inzidenz vor und nach Intervention, lag bei 0,58 (95% CI = 0,50 - 0,67) mit einer moderaten Heterogenität (I^2 48,8%; 95% CI 0 – 74,5%). Das gepoolte relative Risiko bei Ista et al. [38] lag bei 0,47 (95% CI = 0,38–0,59) mit einer ebenfalls moderaten Heterogenität: $I^2=74%$ ($p<0,0001$) [38]. Ista et al. nutzen jedoch vor dem Hintergrund der Heterogenität der Bündelelemente ein Random-Effects-Modell [38]. Dabei wird die Variabilität zwischen den Studien berücksichtigt [94]. Die von uns (in enger Zusammenarbeit mit Frau Wagenpfeil vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik) vorgelegte Analyse verwendet ein Fixed-Effects-Modell. Durch einen Cochran's Q-Test wurde zuvor die Nullhypothese überprüft, die besagt, dass eine Homogenität der Daten vorliegt. In der vorliegenden Analyse ist der p-Wert bei Cochran's Q-Test = 0,0574 und damit größer als 0,05, d.h. die Nullhypothese Homogenität wird nicht verworfen und es muss keine Heterogenität berücksichtigt werden. Die Ergebnisse beider

Meta-Analysen liegen trotz dieser methodischen Unterschiede sehr dicht beieinander (mittlere Reduktion des relativen Risikos um 42% vs. 53%).

Die klinische Implementierung der Präventionsbündel stellt die verantwortlichen Mitarbeiter vor zusätzliche Herausforderungen. Selbst wenn es frei zugängliche evidenzbasierte Leitlinien zur Prävention von CABSİ gibt, ist dies nicht gleichzusetzen mit ihrer umfassenden und nachhaltigen praktischen Implementierung [48]. Zitiert nach der KRINKO [48] meint die Implementierung in diesem Zusammenhang die „aktive Verbreitung und die konkrete praktische Umsetzung unter Berücksichtigung (und ggf. Beseitigung) von Hindernissen, die einer Umsetzung im Wege stehen“. Wenn kein für alle Beteiligten transparentes Konzept für die Umsetzung (z.B. definierte Zyklen aus Beobachtung, Planung, Handlung, Überprüfung; PDCA [92]) zur Verfügung steht, führt eine unzureichende Praxis der Implementierung von Präventionsbündel auf allen Seiten zu Frustrationen [48]. Die angestrebten Präventionsziele erscheinen den Mitarbeitern unerreichbar. Obgleich vieler (nicht angemessen koordinierter) Anstrengungen Einzelner (Pfleger und Ärzte), gehen die Infektionsraten ohne interdisziplinäres Netzwerk/Bündnis/Einvernehmen mitunter nicht zurück [48]. In der Mehrzahl der zitierten Studien wurde zur Implementierung des Bündels ein interdisziplinäres Team eingesetzt und verantwortlich gemacht (accountability). Ein übersichtliches Managementbündel zur Implementierung wird in Abbildung 5 von der KRINKO [48], welche sich an McAlearney und Scheck et al. [81] orientiert, dargestellt.

Abbildung 5: Managementbündel zur Implementierung [48]

| Tab. 1 Managementbündel zur Implementierung einer guten Praxis der Infektionsprävention (Vermeidung von CRBSI) orientiert an Scheck McAlearney et al. [138] ^a | |
|--|--|
| Maßnahme | Präzisierung |
| Offensive und eindeutige ^b Definition von Zielen, konkrete Unterstützung | Die CRBSI-Rate soll gegen null gesenkt werden. Alle hierzu erforderlichen Maßnahmen werden von der Führungsebene aktiv unterstützt, auch durch die Bereitstellung der erforderlichen Ressourcen (Material, Schulungen, Erfahrungs- und Datenaustausch). Das Leitungspersonal spricht nicht nur über dieses Ziel, sondern handelt entsprechend („Walk the Talk“). |
| Strategische Aufstellung, Kommunikation auf Führungsebene | Das Ziel einer nachhaltigen Senkung der CRBSI-Rate gehört zu den strategisch vorrangigen Zielen als Teil eines ausformulierten Gesamtkonzeptes zur Gewährleistung der Patientensicherheit. CRBSI-Raten und alle konkreten Initiativen zu deren Senkung werden regelmäßig auf der Führungsebene des Krankenhauses diskutiert. Allen Mitarbeitern (insbesondere auch neuen Teammitgliedern) wird das gemeinsame Ziel (Leitbild), die Sicherheit der Patienten und den Schutz vor nosokomialen Infektionen zu gewährleisten, vor Augen geführt. |
| Systematische Schulung | Alle Mitarbeiter werden zum theoretischen Hintergrund (Wissen) und in der konkreten Anwendung (Können) gemeinsam festgelegter Standards der Prävention von CRBSI (Bündel) geschult. Dies geschieht nach einem klar definierten (iterativen) Konzept zur Aus- und Weiterbildung. Die Informationsvermittlung und das praktische Training werden nicht dem Zufall überlassen. |
| Interprofessionelle Zusammenarbeit | Alle am Präventionsbündel beteiligten Berufsgruppen werden an der Entwicklung der Standards und an den Diskussionen über aktuelle CRBSI-Raten bzw. über die beste Strategie zu deren Senkung aktiv beteiligt. Die konkreten Verantwortlichkeiten sind definiert. Mitarbeiter aus „niedrigeren“ Hierarchieebenen sind berechtigt und werden ermutigt mitzuarbeiten und Kritik an bestimmten Abläufen zu äußern, wenn sie dies für erforderlich halten. |
| Sinnvoller Einsatz von Daten | Die von gut ausgebildetem Fachpersonal auch mithilfe moderner IT-Systeme erhobenen Daten der Infektions-Surveillance werden regelmäßig (z. B. monatlich) an das gesamte Behandlungsteam zurückgemeldet und vor dem Hintergrund der definierten Präventionsziele zeitnah diskutiert. |
| Den Erfolg wahrnehmen | Eine nachhaltige Senkung der CRBSI-Raten wird als gemeinsamer Erfolg des Behandlungsteams im Interesse der Patienten bewertet und hervorgehoben. Ggf. können auf diese Weise freigesetzte Mittel/ Ressourcen für weitere Initiativen genutzt werden. |

^aEtwas angepasste Übersetzung; zum exakten Wortlaut siehe englischsprachige Originalpublikation

^bIm Original: Aggressive Goal Setting and Support

Ein besonderes Augenmerk bei allen Präventionsbündelmaßnahmen liegt auf der Händehygiene. Die Händehygiene ist eine der Hauptsäulen der Infektionskontrolle- und prävention [32, 82]. So nimmt in fast 90% der hier analysierten Studien die Händehygiene einen besonderen Stellenwert im Präventionsbündel ein. Jedoch wurde nur in 25% dieser Studien die Händehygiene-Compliance durch direkte Beobachtung überprüft. Zachariah et al. [97] konnte in seiner Studie zeigen, dass eine Compliance von 95% mit allen Elementen des Präventionsbündels mit niedrigeren CABSIRaten assoziiert war. In diese Studie [97] wurden 190 NICUs eingeschlossen, welche Präventionsbündel hinsichtlich einer CABSIRate einsetzten. Mehr als die Hälfte der NICUs (62,5%) gaben eine Compliance zwischen 95 und 100% an [97]. Bei 9,7% der eingeschlossenen NICUs wurde die Händehygiene-Compliance nicht überprüft.

Der Nutzen eines Präventionsbündels kann nur realistisch beurteilt werden, wenn bekannt ist, wie häufig die vorgegebenen Maßnahmen tatsächlich umgesetzt wurden. Die Protokolle der meisten hier eingeschlossenen Studien (20 von 27; 74%) sahen eine Überprüfung der Compliance vor, die Methoden der patientennahen Beobachtung und Rückmeldung waren jedoch sehr unterschiedlich. Die Compliance bei der Händehygiene zu supervidieren erscheint in hohem Maße sinnvoll [46]. Dies gilt jedoch ebenso für andere kritische Kontrollpunkte, wie zum Beispiel die Hautantiseptik und die maximalen Barrieremaßnahmen bei Anlage eines PICC, die Desinfektion von Hubs, NFCs und anderen Zuspritzstellen vor jeder Manipulation oder den konkreten Ablauf des Verbands- oder Systemwechsels. Gut ausgebildetes Hygienefachpersonal ist ausgezeichnet für die Überprüfung der Compliance in Form von gezielten Audits auf der NICU geeignet, aber nicht überall mit ausreichender Stundenzahl verfügbar. Hilfreich sind zudem Checklisten und vor allem das „Vier-Augen-Prinzip“, nach dem kritische Manipulationen (z.B. Verbandswechsel, Systemwechsel) stets von zwei voll ausgebildeten Pflegekräften durchgeführt werden.

Eine ungelöste Frage bleibt die der Hautantiseptik bei sehr unreifen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g [71]. Dies gilt insbesondere in den ersten beiden Lebenswochen, in denen die Haut besonders vulnerabel ist. In vielen der hier eingeschlossenen Studien wurde CHX in unterschiedlichen Konzentrationen zur Hautantiseptik bei Frühgeborenen eingesetzt, obwohl CHX bei sehr unreifen Frühgeborenen in den ersten beiden Lebenswochen schwere lokale Irritationen der Haut auslösen kann [51] und systemisch resorbiert wird [1, 14, 24, 71]. Bis heute ist unklar, welche langfristigen Konsequenzen eine systemische CHX-Exposition bei Frühgeborenem hat. Das auf Grundlage einer Orphan-Drug-Zulassung der Europäischen Arzneimittelbehörde einsetzbare Octenidin 0,1% wird nach wie vor von der KRINKO als Hautantiseptikum der ersten Wahl empfohlen [49]. Allerdings gibt es kein kommerziell erhältliches Fertigpräparat ohne 2% Phenoxyethanol oder 70% Isopropanol und bei sehr

unreifen Frühgeborenen sind in den ersten beiden Lebenswochen auch unter Octenidin 0,1% Hautläsionen beschrieben [7]. Die aktuelle KRINKO-Empfehlung rät daher dazu, das desinfizierende (exponierte) Hautareal durch eine geeignete sterile Abdeckung zu begrenzen [49].

Das Anlegen zusätzlicher Schutzkleidung (sterile Handschuhe, Mund-Nasen-Schutz, steriler Kittel, Kopfhaube) und die Verwendung eines sterilen Lochtuches, das den Patienten bei der Katheteranlage großflächig abdeckt, ist in über 60% der Studien Bestandteil des Präventionsbündels. Dies deckt sich auch mit den aktuellen Empfehlungen der KRINKO [49].

Beim Verbandswechsel gibt es zwischen den Empfehlungen der KRINKO [49] und manchen Studien der vorliegenden Arbeit leichte Diskrepanzen. So findet man in der Empfehlung der KRINKO keine Angaben zu einem definierten Verbandwechsel-Intervall (jedoch müssen transparente Verbände nach Angaben des Herstellers gewechselt werden), sondern nur der Hinweis diesen zu wechseln, wenn er durchfeuchtet, verschmutzt oder nicht mehr sicher haftend ist [49]. Dieser Empfehlung folgen neun Studien [8, 11, 29, 31, 43, 61, 63, 80, 84] der vorliegenden Arbeit. Fünf Studien [4, 17, 18, 73, 86] wiederum haben in den Präventionsbündeln feste Zeiten für das Verbandwechselintervall angesetzt. Des Weiteren empfiehlt die KRINKO [49] beim Verbandswechsel die aseptische no-touch-Technik anzuwenden [77, 78], sowie die Anwendung von sterilen Handschuhen zusätzlich zur Händedesinfektion bei jeder direkten Manipulation an der Kathetereintrittsstelle. An dieser Stelle muss man nochmals den methodisch immanenten wissenschaftlichen Nachteil eines „Bündels“ erwähnen, wonach der Beitrag des Einzelelementes zum gesamten Erfolg nicht sicher angegeben werden kann. Jedoch wird dieser wissenschaftlich theoretische Nachteil aus Sicht der Patienten durch den infektionspräventiven Nutzen aufgewogen [38, 48].

Etwas weniger als die Hälfte der von uns analysierten Studien enthält detaillierte Vorgaben zum Systemwechsel. Die vorhandenen Ablaufbeschreibungen variieren zwischen den Zentren. Die KRINKO empfiehlt, unnötige Diskonnektionen des Infusionssystems vom Katheterhub durch vorausschauende Planung möglichst zu vermeiden, sowie den Katheterhub des ZVKs vor Kontamination zu schützen [49]. Des Weiteren wird von der KRINKO [49] empfohlen, den Systemwechsel wenn möglich von zwei gut ausgebildeten Fachkräften durchführen zu lassen (Vier-Augen-Prinzip), dies beruht auf der, auch in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen, Studie von Aly et al. [4]. Dies wird jedoch in keiner anderen der 27 Studien erwähnt. Die Empfehlung der KRINKO [49], beim Systemwechsel sterile Handschuhe und einen Mund-Nasen-Schutz zu tragen [4, 66] wird in wenigstens 6 Studien [4, 43, 63, 69, 95, 96] der vorliegenden Arbeit umgesetzt.

In 70% der hier analysierten Studien war „Scrub the hub“ (Details zur Desinfektion von Katheterhubs, Dreiwegehähnen und nadelfreien Konnektionsventilen bei jeder direkten Manipulation) eines der Elemente des Präventionsbündels. Jedoch unterscheiden sich die Details in den Studien. Die KRINKO [49] empfiehlt die hygienische Händedesinfektion vor jeder Manipulation an Hubs, Dreiwegehähnen und NFCs sowie die Festlegung eines infektionspräventiven Standard der Erhaltungspflege von Gefäßkathetern festzulegen. Des Weiteren wird empfohlen [49], vor jeder Manipulation den Katheterhub, den Dreiwegehahn oder ein NFC mit einem Alkoholtuch einer Wischdesinfektion zu unterziehen [43, 55, 80, 87]. Dabei ist die Einwirkzeit zu beachten, die vom Hersteller des jeweiligen Alkoholtuchs vorgegeben wird. Außerdem muss das auf diese Weise desinfizierte Medizinprodukt alkoholbeständig sein.

Bei einigen Studien wurde die Anlage und die Erhaltungspflege von zentralen Gefäßkathetern von spezialisierten Teams durchgeführt [13, 17, 18, 29, 35, 69, 86, 95, 96, 99]. In den meisten deutschen NICUs wird hingegen angestrebt, dass alle hiermit beauftragten Mitarbeiter (Pflegerkräfte und Ärzte) die erforderlichen Maßnahmen eigenverantwortlich durchführen können. Dies stellt bei der Neueinführung eines Präventionsbündels erhebliche Anforderungen an die Vermittlung von Wissen (Schulung) und Fähigkeiten (Training) dar.

Der hiermit verbundene Aufwand muss bei der Planung der praktischen Implementierung berücksichtigt (in Form von Arbeitszeit kalkuliert) werden [48].

Präventionsbündel zur Vermeidung von CABSIs auf NICU sind eingebunden in ein Gesamtkonzept der Prävention von nosokomialen Infektionen bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen (KRINKO 2007). Dies wird am Beispiel der Qualitätsverbesserungs-Initiative von Bowen et al. [11] deutlich. Die Liste der von den Autoren vorgeschlagenen präventiven Maßnahmen umfasst - neben dem Präventionsbündel für PICCS und für PVK - zusätzliche Hinweise zu strukturell organisatorischen Aspekten (z.B. patientenbezogene Medizinprodukte/Stethoskope, Aufbereitung von Siphons, Verabreichung von Muttermilch und von Probiotika, Känguruhing, Besucherregelungen und Antibiotic Stewardship auf NICUs). Hinzu kommen (in Deutschland) das mikrobiologische Kolonisationsscreening, durch das nosokomiale Übertragungen relevanter Erreger frühzeitig erkannt und unterbunden werden sollen [44], Maßnahmen der Infektionsprävention bei der Zubereitung oder Herstellung von Parenteralia [45] und Konzepte der Dekolonisation von Frühgeborenen, die mit Methicillin-resistenten *S. aureus* kolonisiert sind [64].

Die wissenschaftliche Untersuchung von Präventionsbündeln ist grundsätzlich nicht in der Lage, den spezifischen Nutzen einzelner Komponenten separat darzustellen. Andererseits

wird angenommen, dass die Zusammenführung von Einzelmaßnahmen, deren infektionspräventiver Nutzen gesichert oder zumindest wahrscheinlich ist, zu einem größeren Gesamteffekt auf die CABSİ-Rate beiträgt.

Zusammengefasst bestätigt die hier vorgelegte Auswertung eindrücklich den Nutzen von Präventionsbündeln in Hinblick auf die Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen. Leiter von NICUs sollten anhand der aktualisierten Empfehlungen der KRINKO die präventiven Strategien vor Ort überprüfen. Gemeinsam mit allen beteiligten Berufsgruppen sollten Präventionsbündel definiert und nachhaltig in der klinischen Praxis implementiert werden.

Denn „es geht dabei um die Gewährleistung und Verbesserung der Behandlungssicherheit der uns zur medizinischen Behandlung anvertrauten Menschen, indem wir einen möglichst großen Anteil der vermeidbaren nosokomialen Infektionen verhindern. Der Nutzen krankenhaushygienischer/infektionspräventiver Maßnahmen bemisst sich nicht primär an den Kosten, die durch die Vermeidung von nosokomialen Infektionen eingespart wurden, sondern an dem Schaden für Gesundheit und Leben, der durch nosokomiale Infektionen verursacht wird und der durch eine gute Praxis der Infektionsprävention von den Patienten ferngehalten wird.“ [48].

6. Literaturverzeichnis

1. Aggett PJ, Cooper LV, Ellis SH, McAinsh J (1981) Percutaneous absorption of chlorhexidine in neonatal cord care. *Arch Dis Child* 56:878-880
2. Ainsworth SB, Clerihew L, McGuire W (2007) Percutaneous central venous catheters versus peripheral cannulae for delivery of parenteral nutrition in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*:Cd004219
3. Alshaikh B, Yusuf K, Sauve R (2013) Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 33:558-564
4. Aly H, Herson V, Duncan A, Herr J, Bender J, Patel K, El-Mohandes AA (2005) Is bloodstream infection preventable among premature infants? A tale of two cities. *Pediatrics* 115:1513-1518
5. Bartmann P (2012) Erkrankungen in der Neugeborenenperiode. In: Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC (eds) *Duale Reihe Pädiatrie*. Georg Thieme Verlag
6. Berner R, Bialek R, Forster J, Härtel C, Heiningen U, Huppertz HI, Liese JG, Nadal D, Simon A, *Infektiologie DGfP* (2018) *DGPI-Handbuch : Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart ; New York
7. Biermann C, Kribs A, Roth B, Tantcheva-Poor I (2016) Use and Cutaneous Side Effects of Skin Antiseptics in Extremely Low Birth Weight Infants - A Retrospective Survey of the German NICUs. *Klin Padiatr* 228:208-2012
8. Bizzarro MJ, Sabo B, Noonan M, Bonfiglio MP, Northrup V, Diefenbach K (2010) A quality improvement initiative to reduce central line-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:241-248
9. Bizzarro MJ, Shabanova V, Baltimore RS, Dembry LM, Ehrenkranz RA, Gallagher PG (2015) Neonatal sepsis 2004-2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci. *J Pediatr* 166:1193-1199

10. Boutaric E, Gilardi M, Cecile W, Flechelles O (2013) [Impact of clinical practice guidelines on the incidence of bloodstream infections related to peripherally inserted central venous catheter in preterm infants]. *Arch Pediatr* 20:130-136
11. Bowen JR, Callander I, Richards R, Lindrea KB (2017) Decreasing infection in neonatal intensive care units through quality improvement. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 102:F51-F57
12. Ceballos K, Waterman K, Hulett T, Makic MB (2013) Nurse-driven quality improvement interventions to reduce hospital-acquired infection in the NICU. *Adv Neonatal Care* 13:154-163; quiz 164-155
13. Chandonnet CJ, Kahlon PS, Rachh P, Degrazia M, Dewitt EC, Flaherty KA, Spigel N, Packard S, Casey D, Rachwal C, Agrawal PB (2013) Health care failure mode and effect analysis to reduce NICU line-associated bloodstream infections. *Pediatrics* 131:e1961-1969
14. Chapman AK, Aucott SW, Gilmore MM, Advani S, Clarke W, Milstone AM (2013) Absorption and tolerability of aqueous chlorhexidine gluconate used for skin antisepsis prior to catheter insertion in preterm neonates. *J Perinatol* 33:768-771
15. Christoff P (2018) Running PDSA cycles. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 48:198-201
16. Christoph J DC, Eckmanns T, Gärtner B, Geffers C, Gille C, Haertel C, Haller S, Hartl D, Kraus-Haas M, Marschal M, Müller A, von Müller L, Simon A (2013) Risikocharakterisierung intensivmedizinisch behandelter Früh- und Neugeborener und Daten zur Ist-Situation in deutschen neonatologischen Intensivpflegestationen 2013. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin Supplement zu Ausgabe* 42
17. Cooley K, Grady S (2009) Minimizing catheter-related bloodstream infections: one unit's approach. *Adv Neonatal Care* 9:209-226; quiz 227-208
18. Curry S, Honeycutt M, Goins G, Gilliam C (2009) Catheter-associated bloodstream infections in the NICU: getting to zero. *Neonatal Netw* 28:151-155
19. Dien Bard J, McElvania TeKippe E (2016) Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. *J Clin Microbiol* 54:1418-1424

20. Dumpa V, Adler B, Allen D, Bowman D, Gram A, Ford P, Sannoh S (2016) Reduction in Central Line-Associated Bloodstream Infection Rates After Implementations of Infection Control Measures at a Level 3 Neonatal Intensive Care Unit. *Am J Med Qual* 31:133-138
21. Eichenwald EC, Stark AR (2008) Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 358:1700-1711
22. Fisher D, Cochran KM, Provost LP, Patterson J, Bristol T, Metzguer K, Smith B, Testoni D, McCaffrey MJ (2013) Reducing central line-associated bloodstream infections in North Carolina NICUs. *Pediatrics* 132:e1664-1671
23. Garland JS, Uhing MR (2009) Strategies to prevent bacterial and fungal infection in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 36:1-13
24. Garland JS, Alex CP, Uhing MR, Peterside IE, Rentz A, Harris MC (2009) Pilot trial to compare tolerance of chlorhexidine gluconate to povidone-iodine antiseptics for central venous catheter placement in neonates. *J Perinatol* 29:808-813
25. Gastmeier P, Geffers C, Schwab F, Fitzner J, Obladen M, Ruden H (2004) Development of a surveillance system for nosocomial infections: the component for neonatal intensive care units in Germany. *J Hosp Infect* 57:126-131
26. Geffers C (2018) Infektionsprävention bei Frühgeborenen mit NEO-KISS. *Krankenhaushygiene up2date* 01.2018:81-97
27. Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, Groneberg K, Ruden H, Gastmeier P (2010) Use of central venous catheter and peripheral venous catheter as risk factors for nosocomial bloodstream infection in very-low-birth-weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:395-401
28. Gilad J, Borer A (2006) Prevention of catheter-related bloodstream infections in the neonatal intensive care setting. *Expert Rev Anti Infect Ther* 4:861-873
29. Golombek SG, Rohan AJ, Parvez B, Salice AL, LaGamma EF (2002) "Proactive" management of percutaneously inserted central catheters results in decreased incidence of infection in the ELBW population. *J Perinatol* 22:209-213

30. Harris AD, Bradham DD, Baumgarten M, Zuckerman IH, Fink JC, Perencevich EN (2004) The use and interpretation of quasi-experimental studies in infectious diseases. *Clin Infect Dis* 38:1586-1591
31. Health Research and Educational Trust, Perinatal Quality Collaborative of North Carolina (PQCNC), Missouri Center for Patient Safety (MOCPS) (2012) Eliminating CLABSI, A National Patient Safety Imperative - A Progress Report on the National On the CUSP: Stop BSI Project, Neonatal CLABSI Prevention.
<http://www.ahrq.gov/professionals/quality-patient-safety/cusp/clabsi-neonatal/index.html>
32. Helder OK, Brug J, Looman CW, van Goudoever JB, Kornelisse RF (2010) The impact of an education program on hand hygiene compliance and nosocomial infection incidence in an urban neonatal intensive care unit: an intervention study with before and after comparison. *Int J Nurs Stud* 47:1245-1252
33. Hill DA (1992) SCORPIO: a system of medical teaching. *Med Teach* 14:37-41
34. Hocevar SN, Edwards JR, Horan TC, Morrell GC, Iwamoto M, Lessa FC (2012) Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients: incidence and associated pathogens reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33:1200-1206
35. Holzmann-Pazgal G, Kubanda A, Davis K, Khan AM, Brumley K, Denson SE (2012) Utilizing a line maintenance team to reduce central-line-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 32:281-286
36. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA (2008) CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 36:309-332
37. Huskins WC (2012) Quality improvement interventions to prevent healthcare-associated infections in neonates and children. *Curr Opin Pediatr* 24:103-112
38. Ista E, van der Hoven B, Kornelisse RF, van der Starre C, Vos MC, Boersma E, Helder OK (2016) Effectiveness of insertion and maintenance bundles to prevent central-

line-associated bloodstream infections in critically ill patients of all ages: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 16:724-734

39. Janes M, Kalyn A, Pinelli J, Paes B (2000) A randomized trial comparing peripherally inserted central venous catheters and peripheral intravenous catheters in infants with very low birth weight. *J Pediatr Surg* 35:1040-1044
40. Kaplan HC, Lannon C, Walsh MC, Donovan EF (2011) Ohio statewide quality-improvement collaborative to reduce late-onset sepsis in preterm infants. *Pediatrics* 127:427-435
41. Karlowicz MG, Furigay PJ, Croitoru DP, Buescher ES (2002) Central venous catheter removal versus in situ treatment in neonates with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 21:22-27
42. Kilbride HW, Wirtschafter DD, Powers RJ, Sheehan MB (2003) Implementation of evidence-based potentially better practices to decrease nosocomial infections. *Pediatrics* 111:e519-533
43. Kime T, Mohsini K, Nwankwo MU, Turner B (2011) Central line "attention" is their best prevention. *Adv Neonatal Care* 11:242-248; quiz 249-250
44. KRINKO (2013) Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen Ergänzende Empfehlung der KRINKO beim Robert Koch-Institut, Berlin, zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g aus dem Jahr 2007 und 2012. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin* 42:421-433
45. KRINKO (2016) Bericht der Arbeitsgruppe KRINKO-BfArM-RKI: Zu spezifischen Fragen bezüglich Rekonstitution, Zubereitung und Applikation von Arzneimitteln und Infusionslösungen sowie zur Hautantiseptik. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin* Nr. 20:173-178
46. KRINKO (2016) Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim

47. KRINKO (2017) Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen Hinweise zur Blutkulturdiagnostik. Informativer Anhang 1 zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 60:216–230
48. KRINKO (2017) Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen: Hinweise zur Implementierung Informativer Anhang 2 zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 60:231–244
49. KRINKO (2018) Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen bei Früh- und Neugeborenen
-Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2018:608-626
50. Lachman P, Yuen S (2009) Using care bundles to prevent infection in neonatal and paediatric ICUs. *Curr Opin Infect Dis* 22:224-228
51. Lashkari HP, Chow P, Godambe S (2012) Aqueous 2% chlorhexidine-induced chemical burns in an extremely premature infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 97:F64
52. Latif A, Kelly B, Edrees H, Kent PS, Weaver SJ, Jovanovic B, Attallah H, de Grouchy KK, Al-Obaidli A, Goeschel CA, Berenholtz SM (2015) Implementing a multifaceted intervention to decrease central line-associated bloodstream infections in SEHA (Abu Dhabi Health Services Company) intensive care units: the Abu Dhabi experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 36:816-822
53. Leistner R, Piening B, Gastmeier P, Geffers C, Schwab F (2013) Nosocomial infections in very low birthweight infants in Germany: current data from the National Surveillance System NEO-KISS. *Klin Padiatr* 225:75-80
54. Liljedahl M, Bodin L, Schollin J (2004) Coagulase-negative staphylococcal sepsis as a predictor of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 93:211-215

55. Lockman JL, Heitmiller ES, Ascenzi JA, Berkowitz I (2011) Scrub the hub! Catheter needleless port decontamination. *Anesthesiology* 114:958
56. Maas A, Flament P, Pardou A, Deplano A, Dramaix M, Struelens MJ (1998) Central venous catheter-related bacteraemia in critically ill neonates: risk factors and impact of a prevention programme. *J Hosp Infect* 40:211-224
57. Mahieu LM, Buitenweg N, Beutels P, De Dooy JJ (2001) Additional hospital stay and charges due to hospital-acquired infections in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 47:223-229
58. Mahieu LM, De Dooy JJ, Lenaerts AE, Ieven MM, De Muynck AO (2001) Catheter manipulations and the risk of catheter-associated bloodstream infection in neonatal intensive care unit patients. *J Hosp Infect* 48:20-26
59. Mahieu LM, De Dooy JJ, De Muynck AO, Van Melckebeke G, Ieven MM, Van Reempts PJ (2001) Microbiology and risk factors for catheter exit-site and -hub colonization in neonatal intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22:357-362
60. Manzoni P, De Luca D, Stronati M, Jacqz-Aigrain E, Ruffinazzi G, Luparia M, Tavella E, Boano E, Castagnola E, Mostert M, Farina D (2013) Prevention of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Perinatol* 30:81-88
61. McMullan R, Gordon A (2016) Impact of a Central Line Infection Prevention Bundle in Newborn Infants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37:1029-1036
62. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 151:264-269, w264
63. Neill S, Haithcock S, Smith PB, Goldberg R, Bidegain M, Tanaka D, Carriker C, Ericson JE (2016) Sustained Reduction in Bloodstream Infections in Infants at a Large Tertiary Care Neonatal Intensive Care Unit. *Adv Neonatal Care* 16:52-59
64. Nelson MU, Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG (2014) One size does not fit all: why universal decolonization strategies to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in adult intensive care units may be inappropriate for neonatal intensive care units. *J Perinatol* 34:653-655

65. Nowak JE, Brill R, Lake MR, Sparling KW, Butcher J, Schulte M, Wheeler DS (2010) Reducing catheter-associated bloodstream infections in the pediatric intensive care unit: Business case for quality improvement. *Pediatr Crit Care Med* 11:579-587
66. Pallotto EK, Piazza AJ, Smith JR, Grover TR, Chuo J, Provost L, Mingrone T, Holston M, Moran S, Dnp, Morelli L, Lncc, Zaniletti I, Brozanski B (2017) Sustaining SLUG Bug CLABSI Reduction: Does Sterile Tubing Change Technique Really Work? *Pediatrics* 140:pil: e20163178
67. Payne NR, Carpenter JH, Badger GJ, Horbar JD, Rogowski J (2004) Marginal increase in cost and excess length of stay associated with nosocomial bloodstream infections in surviving very low birth weight infants. *Pediatrics* 114:348-355
68. Payne NR, Barry J, Berg W, Brasel DE, Hagen EA, Matthews D, McCullough K, Sanger K, Steger MD, Stop Transmission of Pathogens team of the St. Paul C, Prevent Infection Team of the Minneapolis Campus of Children's H, Clinics of M (2012) Sustained reduction in neonatal nosocomial infections through quality improvement efforts. *Pediatrics* 129:e165-173
69. Piazza AJ, Brozanski B, Provost L, Grover TR, Chuo J, Smith JR, Mingrone T, Moran S, Morelli L, Zaniletti I, Pallotto EK (2016) SLUG Bug: Quality Improvement With Orchestrated Testing Leads to NICU CLABSI Reduction. *Pediatrics* 137:e20143642
70. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP (1994) Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Jama* 271:1598-1601
71. Ponnusamy V, Venkatesh V, Clarke P (2014) Skin antiseptics in the neonate: what should we use? *Curr Opin Infect Dis* 27:244-250
72. Powers RJ, Wirtschafter DW (2010) Decreasing central line associated bloodstream infection in neonatal intensive care. *Clin Perinatol* 37:247-272
73. Rallis D, Karagianni P, Papakotoula I, Nikolaidis N, Tsakalidis C (2016) Significant reduction of central line-associated bloodstream infection rates in a tertiary neonatal unit. *Am J Infect Control* 44:485-487

74. Resar R, Hararden C, Nolan T (2012) Using Care Bundles to Improve Health Care Quality. Institute for Healthcare Improvement (IHI) White paper: IHI Innovation Series white paper:1-14
75. Resende DS, O JM, Brito D, Abdallah VO, Gontijo Filho PP (2011) Reduction of catheter-associated bloodstream infections through procedures in newborn babies admitted in a university hospital intensive care unit in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 44:731-734
76. Rosenthal VD, Duenas L, Sobreyra-Oropeza M, Ammar K, Navoa-Ng JA, de Casares AC, de Jesus Machuca L, Ben-Jaballah N, Hamdi A, Villanueva VD, Tolentino MC (2013) Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), part III: effectiveness of a multidimensional infection control approach to reduce central line-associated bloodstream infections in the neonatal intensive care units of 4 developing countries. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:229-237
77. Rowley S, Clare S (2011) ANTT: a standard approach to aseptic technique. *Nurs Times* 107:12-14
78. Rowley S, Clare S (2011) ANTT: an essential tool for effective blood culture collection. *Br J Nurs* 20:S9-10, s12-14
79. Salm F, Schwab F, Geffers C, Gastmeier P, Piening B (2016) The Implementation of an Evidence-Based Bundle for Bloodstream Infections in Neonatal Intensive Care Units in Germany: A Controlled Intervention Study to Improve Patient Safety. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37:798-804
80. Sannoh S, Clones B, Munoz J, Montecalvo M, Parvez B (2010) A multimodal approach to central venous catheter hub care can decrease catheter-related bloodstream infection. *Am J Infect Control* 38:424-429
81. Scheck McAlearney A, Hefner JL, Robbins J, Harrison MI, Garman A (2015) Preventing central line-associated bloodstream infections: a qualitative study of management practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 36:557-563
82. Scheithauer S, Lemmen SW (2013) How can compliance with hand hygiene be improved in specialized areas of a university hospital? *J Hosp Infect* 83 Suppl 1:S17-22

83. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, Nelle M, Bucher HU, Latal B (2011) Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 128:e348-357
84. Schulman J, Stricof R, Stevens TP, Horgan M, Gase K, Holzman IR, Koppel RI, Nafday S, Gibbs K, Angert R, Simmonds A, Furdon SA, Saiman L (2011) Statewide NICU central-line-associated bloodstream infection rates decline after bundles and checklists. *Pediatrics* 127:436-444
85. Schwab F, Gastmeier P, Piening B, Geffers C (2012) The step from a voluntary to a mandatory national nosocomial infection surveillance system: the influence on infection rates and surveillance effect. *Antimicrob Resist Infect Control* 1:24
86. Shepherd EG, Kelly TJ, Vinsel JA, Cunningham DJ, Keels E, Beauseau W, McClead RE, Jr. (2015) Significant Reduction of Central-Line Associated Bloodstream Infections in a Network of Diverse Neonatal Nurseries. *J Pediatr* 167:41-46 e41-43
87. Simmons S, Bryson C, Porter S (2011) "Scrub the hub": cleaning duration and reduction in bacterial load on central venous catheters. *Crit Care Nurs Q* 34:31-35
88. Smulders CA, van Gestel JP, Bos AP (2013) Are central line bundles and ventilator bundles effective in critically ill neonates and children? *Intensive Care Med* 39:1352-1358.
89. Snyder GM, Young H, Varman M, Milstone AM, Harris AD, Munoz-Price S (2016) Research Methods in Healthcare Epidemiology and Antimicrobial Stewardship-Observational Studies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37:1141-1146
90. Steiner M, Langgartner M, Cardona F, Waldhor T, Schwindt J, Haiden N, Berger A (2015) Significant Reduction of Catheter-associated Blood Stream Infections in Preterm Neonates After Implementation of a Care Bundle Focusing on Simulation Training of Central Line Insertion. *Pediatr Infect Dis J* 34:1193-1196
91. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD (2004) Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *Jama* 292:2357-2365

92. Taylor JE, McDonald SJ, Tan K (2015) Prevention of central venous catheter-related infection in the neonatal unit: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 28:1224-1230
93. Ting JY, Goh VS, Osiovich H (2013) Reduction of central line-associated bloodstream infection rates in a neonatal intensive care unit after implementation of a multidisciplinary evidence-based quality improvement collaborative: A four-year surveillance. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 24:185-190
94. Weckmann G, Chenot JF, KC R (2015) Metaanalysen lesen und interpretieren: eine praktische Anleitung *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*:469-473
95. Wilder KA, Wall B, Haggard D, Epperson T (2016) CLABSI Reduction Strategy: A Systematic Central Line Quality Improvement Initiative Integrating Line-Rounding Principles and a Team Approach. *Adv Neonatal Care* 16:170-177
96. Wirtschafter DD, Pettit J, Kurtin P, Dalsey M, Chance K, Morrow HW, Seid M, Byczkowski TL, Huber TP, Milstein JM, Bowles SM, Fichera S, Kloman S (2010) A statewide quality improvement collaborative to reduce neonatal central line-associated blood stream infections. *J Perinatol* 30:170-181
97. Zachariah P, Furuya EY, Edwards J, Dick A, Liu H, Herzig CT, Pogorzelska-Maziarz M, Stone PW, Saiman L (2014) Compliance with prevention practices and their association with central line-associated bloodstream infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control* 42:847-851
98. Zemlin M, Berger A, Franz AF, Gille C, Härtel C, Küster H, Müller A, Pohlandt F, Simon A, Merz W, (GNPI) GfNuPI (2018) Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) Leitlinie 024-008:1-25
99. Zhou Q, Lee SK, Hu XJ, Jiang SY, Chen C, Wang CQ, Cao Y (2015) Successful reduction in central line-associated bloodstream infections in a Chinese neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 43:275-279

7. Anhang

7.1. CABSİ-Inzidenz (Ereignisse pro 100 Patienten) Meta-Analyse

| Stratum | Table (xt, xc, nt, nc) | | | | |
|---------|------------------------|-----|------|------|-----------------------------|
| 1 | 25 | 53 | 332 | 309 | BOWEN et al., 2016 [11] |
| 2 | 2 | 21 | 261 | 449 | CURRY et al., 2009 [18] |
| 3 | 3 | 20 | 159 | 194 | MCMULLAN, GORDON, 2016 [61] |
| 4 | 3 | 17 | 56 | 77 | RALLIS et al., 2016 [73] |
| 5 | 110 | 300 | 1418 | 2728 | SALM et al., 2016 [79] |
| 6 | 35 | 45 | 175 | 118 | SANNOH et al., 2010 [80] |
| 7 | 52 | 50 | 306 | 118 | STEINER et al., 2015 [90] |
| 8 | 12 | 8 | 79 | 21 | ZHOU et al., 2015 [99] |

| Stratum | Relative risk | | 95% CI (Koopman) | | % Weights (fixed, random) |
|---------|---------------|----------|------------------|---------------------|-----------------------------|
| 1 | 0,478305 | 0,304768 | 0,747607 | 12,235892 16,045314 | BOWEN et al., 2016 [11] |
| 2 | 0,170197 | 0,044441 | 0,644786 | 3,503414 2,900127 | CURRY et al., 2009 [18] |
| 3 | 0,198148 | 0,063413 | 0,609402 | 4,006615 4,049504 | MCMULLAN, GORDON, 2016 [61] |
| 4 | 0,281157 | 0,090165 | 0,840568 | 3,048105 4,126028 | RALLIS et al., 2016 [73] |
| 5 | 0,726614 | 0,588999 | 0,895034 | 46,782275 26,241038 | SALM et al., 2016 [79] |
| 6 | 0,603704 | 0,408686 | 0,890657 | 11,779949 18,325645 | SANNOH et al., 2010 [80] |
| 7 | 0,488045 | 0,347836 | 0,687938 | 15,82296 20,35645 | STEINER et al., 2015 [90] |
| 8 | 0,478022 | 0,225387 | 1,060913 | 2,820789 7,955892 | ZHOU et al., 2015 [99] |

Fixed effects (Mantel-Haenszel, Rothman-Boice)

Pooled relative risk = 0,582746 (95% CI = 0,502874 to 0,675304)

Chi² (test relative risk differs from 1) = 51,5498 (df = 1) P < 0,0001

Non-combinability of studies

Cochran Q = 13,669147 (df = 7) P = 0,0574

Moment-based estimate of between studies variance = 0,054444

I² (inconsistency) = 48,8% (95% CI = 0% to 75,4%)

Random effects (DerSimonian-Laird)

Pooled relative risk = 0,51241 (95% CI = 0,396001 to 0,663038)

Chi² (test relative risk differs from 1) = 25,859057 (df = 1) P < 0,0001

Bias indicators

Begg-Mazumdar: Kendall's tau = -0,642857 P = 0,0141 (low power)

Egger: bias = -2,162124 (95% CI = -3,174619 to -1,149628) P = 0,002

Horbold-Egger: bias = -2,407395 (92,5% CI = -3,424562 to -1,390227) P = 0,0022

7.2. Inzidenzdichte (Ereignisse pro 1000 Anwendungstage) Meta-Analyse

| <u>Stratum</u> | <u>Table (a, person-time exposed, b, person-time not exposed)</u> | | | | |
|----------------|---|--------|-----|--------|----------------------------|
| 1 | 25 | 4.543 | 53 | 5.215 | Bowen et al. 2016 [11] |
| 2 | 2 | 3.840 | 14 | 7.038 | Curry et al. 2009 [18] |
| 3 | 3 | 1.333 | 20 | 2.357 | Mc Mullan et al. 2016 [61] |
| 4 | 3 | 862 | 17 | 1.417 | Rallis et al. 2016 [73] |
| 5 | 110 | 12.796 | 300 | 22.276 | Salm et al. 2016 [79] |
| 6 | 52 | 7.663 | 50 | 3.701 | Steiner et al. 2015 [90] |
| 7 | 12 | 2.287 | 8 | 480 | Zhou et al. 2015 [99] |

| <u>Stratum</u> | <u>IRR</u> | <u>95% CI (exact)</u> | | |
|----------------|------------|-----------------------|----------|----------------------------|
| 1 | 0,541472 | 0,322431 | 0,886817 | Bowen et al. 2016 [11] |
| 2 | 0,26183 | 0,028882 | 1,140005 | Curry et al. 2009 [18] |
| 3 | 0,265229 | 0,050471 | 0,894303 | Mc Mullan et al. 2016 [61] |
| 4 | 0,290091 | 0,054467 | 1,00294 | Rallis et al. 2016 [73] |
| 5 | 0,638314 | 0,508291 | 0,796737 | Salm et al. 2016 [79] |
| 6 | 0,502289 | 0,334065 | 0,755887 | Steiner et al. 2015 [90] |
| 7 | 0,314823 | 0,118337 | 0,887884 | Zhou et al. 2015 [99] |

| <u>Stratum</u> | <u>Standardized effect</u> | <u>Variance</u> | <u>% Weights (fixed, random)</u> | | |
|----------------|----------------------------|-----------------|----------------------------------|-----------|----------------------------|
| 1 | -0,613465 | 0,066618 | 12,613567 | 16,196169 | Bowen et al. 2016 [11] |
| 2 | -1,340058 | 0,879218 | 1,299435 | 1,939499 | Curry et al. 2009 [18] |
| 3 | -1,327162 | 0,537793 | 1,937047 | 2,864956 | Mc Mullan et al. 2016 [61] |
| 4 | -1,237559 | 0,552275 | 1,893463 | 2,802231 | Rallis et al. 2016 [73] |
| 5 | -0,448925 | 0,013148 | 59,764972 | 48,499502 | Salm et al. 2016 [79] |
| 6 | -0,68858 | 0,043393 | 18,92735 | 22,545376 | Steiner et al. 2015 [90] |
| 7 | -1,155745 | 0,264317 | 3,564166 | 5,152268 | Zhou et al. 2015 [99] |

Fixed effects (inverse variance)

Pooled IRR = 0,557799 (95% CI = 0,471118 to 0,66043)

Z (test IRR differs from 1) = -6,774432 P < 0,0001

Fixed effects (conditional maximum likelihood)

Pooled rate ratio = 0,54834

Exact Fisher 95% confidence interval = 0,459647 to 0,652346

Exact Fisher one sided P < 0,0001, two sided P < 0,0001

Exact mid-P 95% confidence interval = 0,461382 to 0,650035

Exact mid-P one sided P < 0,0001, two sided P < 0,0001

Non-combinability of studies

Cohran Q = 6,861437 (df = 6) P = 0,3339

Moment-based estimate of between studies variance = 0,010862

I₂ (inconsistency) = 12,6% (95% CI = 0% to 63,5%)

Bias indicators

Begg-Mazumdar: Kendall's tau = -0,333333 P = 0,2389 (low power)

Egger: bias = -1,359103 (95% CI = -1,821031 to -0,897176) P = 0,0006

8. Publikationen

Schmid S, Geffers C, Wagenpfeil G, Simon A (2018) Preventive bundles to reduce catheter-associated bloodstream infections in neonatal intensive care. *GMS Hyg Infect Control* 13:Doc10

9. Danksagung

Ich möchte mich zuallererst bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Arne Simon für die Möglichkeit bedanken, diese Arbeit durchführen zu dürfen. Danke für alle Unterstützung.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Gudrun Wagenpfeil aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI) am Universitätsklinikum des Saarlandes bedanken. Vielen herzlichen Dank für all Ihre Bemühungen und Hilfe beim Erstellen der Meta-Analyse.

Und zuallerletzt danke ich meinen Eltern und meinen drei Schwestern. Ohne euch wäre dieses Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen. Danke für alle Unterstützung.