

Zentralvenenkatheter-assoziierte Bakteriämien

R. Krause

Medizinische Universitätsklinik Graz

(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. E. Pilger)

Schlüsselwörter:

Zentralvenenkatheter-assoziierte Bakteriämien

Zusammenfassung

Zentralvenenkatheter-assoziierte Bakteriämien (catheter-related bloodstream infections = CRBSIs) sind verbunden mit erhöhter Morbidität, Mortalität, verlängerter Hospitalisation und erhöhten Kosten. Die klinische Diagnostik einer CRBSI bereitet aufgrund unspezifischer Symptome häufig Schwierigkeiten, weshalb oft allein schon bei Verdacht auf eine CRBSI der Zentralvenenkatheter (ZVK) entfernt wird. Nur rund 15-25% dieser explantierten ZVK sind tatsächlich Ausgangspunkt einer Bakteriämie, wobei diese Diagnose immer retrospektiv bleibt. Neben den in den letzten Jahren eingesetzten Kulturmetho-

den nach Katheterentfernung wurden Kulturmethoden und Direktmethoden entwickelt, die bei *in situ* verbleibenden ZVK durchgeführt werden. CRBSIs werden oft durch Gram-positive Kokken, selten durch Gram-negative Bakterien und Sprosspilze verursacht. Für die Therapie einer CRBSI eignen sich je nach ursächlichem Keim u.a. Penicillinase-feste Penicilline, Glykopeptide, Cephalosporine, bei Pilzen entsprechende Pilzmittel. ZVKs sollen bei Vorliegen einer CRBSI entfernt werden.

Key-words:

catheter-related blood stream infection

Summary

Central venous catheter-related blood stream infections (=CRBSIs) are associated with increased morbidity,

mortality, length of hospital stay and costs. Clinical findings are unreliable for establishing a diagnosis of CRBSI, but catheters are often removed based on clinical suspicion of CRBSI. Only 15-25% of central venous catheters (CVCs) removed because of suspected infection actually prove to be infected, and the diagnosis is always retrospective. Beside culture methods performed after catheter removal new culture methods and direct staining methods without catheter removal were developed. CRBSIs are most often caused by Gram-positive cocci, but rarely caused by Gram-negative rods or fungi. Antimicrobial chemotherapy of CRBSI depends upon the microbes involved and isoxazolylpenicillins, glycopeptides, cephalosporines, or antifungals are recommended. In case of CRBSI the CVC should be removed.

Einleitung

Die medizinische Betreuung von Patienten auf der Intensivstation, hämatologischen Station, Dialyse und vielen anderen medizinischen Einrichtungen erfordert die Implantation von zentralen Venenkathetern (ZVKs), um Flüssigkeit, Medikation, Blut und Blutprodukte und parenterale Ernährung verabreichen und Hämodialysen/-filtrationen durchführen zu können. Durch die Verwendung von ZVKs können eine Reihe von Komplikationen auftreten, wovon die Infektion die wichtigste darstellt. Trotz neuer und hocheffektiver antimikrobieller Substanzen beträgt die Mortalität einer Zentralvenenkatheter-assoziierten Bakteriämie (catheter-related blood stream infection = CRBSI) 15-25% [1, 2].

Definition

Laut CDC liegt eine CRBSI bei einer Bakteriämie/Fungämie bei einem Patienten mit mindestens einer positiven Blutkultur von einer peripheren Venenpunktion, klinischen Zeichen einer Infektion (z.B. Fieber, Schüttelfrost und/oder Hypotension) und keiner anderen Quelle einer Bakteriämie/Fungämie mit Ausnahme des ZVK vor, wobei Folgendes vorhanden sein sollte: eine positive semiquantitative (> 15 CFU/Kathetersegment) oder quantitative ($> 10^3$ CFU/Kathetersegment) Kultur mit Isolation des gleichen Keims (Species und Antibiogramm) vom Kathetersegment und peripheren Blut; simultane quantitative Blutkulturen mit einem $\geq 5:1$ Verhältnis zwischen zentraler und peripherer Blutkultur; > 2 h Differenz

zwischen Zeit bis zur Positivität einer peripheren Blutkultur minus Zeit bis zur Positivität einer zentralen Blutkultur [3].

Epidemiologie

In den USA werden über 5 Millionen ZVKs pro Jahr implantiert und viele der rund 200.000 nosokomialen Bakteriämien werden durch ZVKs verursacht [4]. Die Inzidenz von CRBSIs ist abhängig von den Stationen und beträgt in den USA zwischen 2 (respiratory ICU) und 30 (burn ICU) CRBSIs pro 1.000 ZVK-Tagen [5]. In Europa liegt die Inzidenz von CRBSIs im Schnitt bei 1,55 pro 1.000 ZVK-Tagen [6].

Pathogenese

Die Pathogenese von CRBSIs ist komplex. Insbesondere der Ausgangspunkt der Kolonisation und der spätere Ausgangspunkt der Bakteriämie (innere Oberfläche versus äußere Oberfläche des ZVKs) werden in der Literatur unterschiedlich beschrieben und diskutiert. Als Ausgangspunkt einer Kolonisation und damit verbundener Besiedelung der äußeren Oberfläche des ZVK kommen die Haut des Patienten und Translokation der Bakterien durch den Stichkanal oder eine Absiedelung von Bakterien von einem anderen Infektionsfokus (z.B. Haut-Weichteilinfekt am Fuß) in Betracht. Die Besiedelung der inneren Oberfläche des ZVK kann durch Manipulation und konsekutiver Kontamination der ZVK-Anschlüsse oder durch kontaminierte Infusionen und Infusionsbestecke entstehen [4, 7]. In einer rezenten Untersuchung war die innere Oberfläche bei allen Patienten mit CRBSI Ausgangspunkt der Bakteriämie, wohingegen die äußere Oberfläche nur in 50% Ausgangspunkt einer Bakteriämie war. Zusätzlich waren die an der Katheterinsertionsstelle gefundenen Bakterien selten ident mit den am oder im Katheter gefundenen Bakterien, was die Translokationshypothese von Hautkeimen entlang des Stichkanals als hauptsächlichsten Pathogenitätsmechanismus in Frage stellt [8]. Hautkeime scheinen jedoch auch schon bei der Implantation eines ZVK auf lumenale oder extraluminale Oberflächen des ZVK zu gelangen, da in einer rezenten Untersuchung Hautkeime am Implantationsbesteck und von ZVKs, die zur einer CRBSI führten, ident waren [9].

Mikrobiologie

CRBSI werden meist durch Koagulase-negative Staphylokokken und *Staphylococcus aureus* verursacht, selten

finden sich Gram-negative Stäbchen (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*) oder Sprosspilze [10]. In einer europäischen CRBSI-Prävalenzstudie waren in 71% Gram-positive Kokken, in 22% Gram-negative Stäbchen und in 7% Sprosspilze nachweisbar. Die fünf häufigsten Mikroorganismen waren Koagulase-negative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Enterococcus spp.* und *Pseudomonas spp.* [11].

Diagnostik

Neben den in den letzten Jahren eingesetzten Kulturmethoden nach Katheterentfernung (z.B. Druskin-Technik, Maki-Technik, Cleri-flush-Technik, Brun-Buisson-Technik) wurden Kulturmethoden (Differential Time To Positivity = DTP) und Direktmethoden (Gram-Färbung, Acridin Orange Leukozyten Cytospin = AOLC) entwickelt, die bei *in situ* verbleibenden ZVKs durchgeführt werden.

Kulturmethoden nach Katheterentfernung

Druskin-Technik [12]: Bei dieser aus dem Jahr 1963 stammenden Methode wird ein distales Stück des ZVK in Bouillon und einem aufgeschraubten Slide mit Agar kultiviert. Diese Methode bietet keine Möglichkeit der Unterscheidung zwischen Kontamination des ZVK und tatsächlicher CRBSI und sollte daher nicht mehr verwendet werden.

Maki-Technik [13]: Diese semiquantitative Kulturtechnik soll eine CRBSI dann anzeigen, wenn nach Ausrollen des distalen Katheterstücks auf Blutagar und Bebrütung bei 37°C > 15 Kolonien auf dem Agar nachweisbar sind. Da bei der Maki-Methode nur die äußere Oberfläche des ZVK untersucht wird und rezente Studien gezeigt haben, dass eine CRBSI meist von der inneren Oberfläche eines ZVK ausgeht, sollte auch diese

Methode nicht als einzige Methode von einem Mikrobiologischen Labor angeboten werden.

Cleri flush-Technik [14]: Bei dieser quantitativen Kulturmethode werden nach Spülung des distalen ZVK-Segments endoluminale Keime kultiviert, wobei eine CRBSI ab einer Keimzahl von > 10³ CFU angezeigt werden soll. Diese Methode ist aufgrund der notwendigen Arbeitsschritte umständlich und zeitaufwändig.

Brun-Buisson-Technik [15]: Bei dieser quantitativen Kulturmethode wird über das auf rund 6 cm gekürzte distale ZVK-Segment 1 ml steriles Wasser gegeben und daraufhin zentrifugiert. Diese Suspension wird dann auf einem Blutagar mit einer Pipette ausgeimpft und bei 37°C inkubiert, die kultivierten Keime abgezählt und auf die Keimzahl pro ml Suspension rückgerechnet. Eine CRBSI liegt ab einer Keimzahl von 10³ CFU/ml vor. Bei dieser Methode wird die innere Oberfläche des ZVK's nicht direkt untersucht, es wird jedoch angenommen, dass durch die Zentrifugation Keime der inneren Oberfläche gelöst werden und in die Suspension gelangen können. Somit wird bei dieser Methode die innere und äußere Oberfläche des ZVK untersucht.

Kulturmethoden bei *in situ* liegendem ZVK

Quantitative Blutkultur (zentral und peripher) [16]: Dies ist eine quantitative Vergleichsmethode zwischen der Keimzahl der simultan entnommenen zentralen und peripheren Blutkultur. Ein Keimzahlverhältnis von 5 - 10 : 1 zwischen zentraler und peripherer Blutkultur deutet auf eine CRBSI hin. Diese Methode ist aufgrund der komplexen Probengewinnung, -verarbeitung und der hohen Kosten nicht zu empfehlen.

Differential Time to Positivity (DTP) [17]: Da die Keimlast in einer Blutkulturflasche mit der Zeit bis zur Posi-

tivität, d.h. bis zum Nachweis von Keimwachstum, korreliert, stellt diese Methode eine Weiterentwicklung der quantitativen Blutkultur (s.o.) dar. Nach Entnahme einer peripheren und zentralen Blutkultur zum gleichen Zeitpunkt wird in einem automatischen Blutkultur-Gerät die Zeit bis zur Positivität gemessen. Die DTP wird als Differenz zwischen der Positivitätszeit der peripheren Kultur minus Positivitätszeit der zentralen Kultur berechnet. Eine DTP ≥ 120 min zeigt eine CRBSI an, ebenso der zweimalige Nachweis von Keimwachstum in der zentralen Blutkultur bei negativer peripherer Blutkultur. In einer rezenten Studie wurde diese Methode als neue Goldstandardmethode bei ZVK mit kurzer und langer Liegedauer und Verdacht auf CRBSI empfohlen [18].

Direktmethode bei *in situ* liegendem ZVK

Acridin-Orange-Leukocyten-Cytospin(AOLC)-Test und Gram-Färbung [19]. Bei dieser Direktmethode wird aus 1 ml ZVK-Blut nach Lyse der Erythrozyten und Fixation anschließend mittels Leukozyten-Cytospin-Zentrifuge eine Probenschicht auf einen Objektträger aufgebracht und mit Acridin-Orange und Gram-Färbelösung gefärbt. Die Objektträger werden im UV- und Lichtmikroskop untersucht, wobei jeglicher Nachweis von Bakterien und/oder Pilzen (z.B. Sprosspilzen) eine CRBSI anzeigt. Zusätzlich wird neben dem mikroskopischen Präparat eine quantitative Kontrollkultur auf Blutagar angefertigt. Diese Methode stellt eine sehr schnelle (Dauer von Probenentnahme bis zum Ergebnis rund 30-60 min) und kostengünstige Technik dar. Die Sensitivität liegt bei 96% und die Spezifität bei 92%. Kürzlich veröffentlichte Studien zeigten, dass diese Methode auch bei neutropenischen Patienten eingesetzt werden kann [20].

ELISA zum Nachweis von Anti-Staphylokokken-Antikörpern [21] Ein zum Nachweis von Antikörpern gegen von Koagulase-negativen Staphylokokken produziertem Lipid S-Antigen entwickelter ELISA wurde bei Patienten mit CRBSI eingesetzt, wobei eine CRBSI mit einer Sensitivität von 70% und Spezifität von 100% detektiert werden konnte. Die Sensitivität dieses Tests liegt damit weit unter der Sensitivität anderer Diagnosemethoden (vgl. Sensitivität bei AOLC/Gram 96%) [22].

Therapie

Für die antimikrobielle Therapie bei CRBSI eignen sich je nach ursächlichem Keim und Resistenzlage u.a. Penicilline, penicillinasefeste Penicilline, Erst-, Dritt- und Viertgenerations-Cephalosporine, Glykopeptide, und Azole. So kann zum Beispiel für einen Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* Flucloxacillin, für Enterokokken Ampicillin, für Koagulase-negative Staphylokokken Vancomycin, für Pseudomonaden Ceftazidim und für *Candida albicans* Fluconazol eingesetzt werden. Die Therapiedauer richtet sich nach dem klinischen Bild und sollte zumindest 10-14 Tage betragen, bei Komplikationen wie Endocarditis oder septischer Thrombose 4-6 Wochen.

Nichtgetunnelte ZVKs

Bei Patienten mit Fieber, jedoch normalem Blutdruck und normalen Organfunktionen sollten ZVKs wegen suspekter CRBSI nicht routinemäßig entfernt werden, da die entfernten ZVKs sehr häufig nicht Ursache des Fiebers sind. In einer Untersuchung waren bei oben beschriebenen Patienten 71% der entfernten ZVKs steril [23]. Bisher wurde die Entfernung von ZVKs bei Patienten mit Fieber, Hypotension und Organdysfunktion empfohlen, wobei aufgrund neuer und schneller Diagnosemöglichkeiten die

empirische Entfernung ohne entsprechende Diagnostik zu hinterfragen ist. Bei gesichertem Nachweis einer CRBSI (z.B. mittels DTP oder AOLC/Gram) sollte der ZVK entfernt werden [23]. Bei CRBSI durch Sprosspilze sollten ZVKs entfernt werden, da die Studienlage derzeit keine eindeutige Empfehlung für den Verbleib des ZVK zulässt [24, 25, 26].

Getunnelte ZVKs oder total implantierte ZVKs

Aufgrund der aufwändigen Entfernung eines getunnelten oder total implantierten ZVKs ist eine zuverlässige Diagnostik bei Verdacht auf CRBSI unbedingt notwendig, wobei AOLC/Gram und DTP eingesetzt werden können [27, 20]. Bei Nachweis einer CRBSI sollte der ZVK entfernt werden. Die Dauer einer antimikrobiellen Therapie entspricht der bei nicht getunnelten ZVKs, bei Nachweis von Koagulase-negativen Staphylokokken kann ein Therapieversuch ohne ZVK-Entfernung durchgeführt werden [23]. Eine Antibiotika-„lock“-Therapie führt zu einer Reduktion von Rezidiv-CRBSIs, die Rate an Rezidiven bleibt dennoch bei nicht akzeptablen 33% [28].

Literatur:

1. Heiselman D.: „Nosocomial bloodstream infections in the critically ill.“ JAMA 272 (1994) 1819-20.
2. Pittet D., Tarara D., Wenzel R.P.: „Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality.“ JAMA 271 (1994) 1598-601.
3. „Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections.“ (2002) MMWR Recommendations and Reports, Volume 51, Number RR-10.
4. Maki D.G., Mermel L.A.: „Infections due to infusion therapy.“ In: Bennett J.V., Brachman P.S., eds. Hospital infections. Philadelphia: Lippincott-Raven (1998) 689-724.
5. Jarvis W.R., Edwards J.R., Culver D.H., Hughes J.M., Horan T., Emori T.G., Banerjee S., Tolson J., Henderson T., Gaynes R.P., et al.: „Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United Sta-

- tes. National Nosocomial Infections Surveillance System.“ *Am. J. Med.* 91(3B) (1991) 185-191.
6. Munoz P., Bouza E., San Juan R., Voss A., Pascau J., Desco M., Co-Operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections (ESGNI): „Clinical-epidemiological characteristics and outcome of patients with catheter-related bloodstream infections in Europe (ESGNI-006 Study).“ *Clin. Microbiol. Infect.* 10 (2004) 843-5.
7. Sherertz R.J., Heard S.O., Raad I.I.: „Diagnosis of triple-lumen catheter infection: comparison of roll plate, sonication, and flushing methodologies.“ *J. Clin. Microbiol.* 35 (1997) 641-6.
8. Dobbins B.M., Kite P., Kindon A., McMahon M.J., Wilcox M.H.: „DNA fingerprinting analysis of coagulase negative staphylococci implicated in catheter related bloodstream infections.“ *J. Clin. Pathol.* 55 (2002) 824-8.
9. Jeske C., Raedler C., von Goedecke A., Mayr A., Hinterberger G., Aspöck Ch., Lass-Floerl C., Benzer A.: „Early identification of bacteria leading to central venous catheter contamination.“ *Anesth. Analg.* 97 (2003) 940-3.
10. Crump J.A., Collignon P.J.: „Intravascular Catheter-associated infections.“ *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 19 (2000) 1-8.
11. Bouza E., San Juan R., Munoz P., Pascau J., Voss A., Desco M., Cooperative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections (ESGNI): „A European perspective on intravascular catheter-related infections: report on the microbiology workload, aetiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-005 Study).“ *Clin. Microbiol. Infect.* 10 (2004) 838-42.
12. Druskin M.S., Siegel P.D.: „Bacterial Contamination of indwelling intravenous polyethylene catheters.“ *JAMA* 185 (1963) 966-8.
13. Maki D.G., Weise C.E., Sarafin H.W.: „A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection.“ *N. Engl. J. Med.* 296 (1977) 1305-9.
14. Cleri D.J., Corrado M.L., Seligman S.J.: „Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts.“ *J. Infect. Dis.* 141 (1980) 781-6.
15. Brun-Buisson C., Abrouk F., Legrand P., Huet Y., Larabi S., Rapin M.: „Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures.“ *Arch. Intern. Med.* 147 (1987) 873-7.
16. Rushforth J.A., Hoy C.M., Kite P., Puntis J.W.: „Rapid diagnosis of central venous catheter sepsis.“ *Lancet* 342 (1993) 402-3.
17. Blot F., Nitenberg G., Chachaty E., Raynard B., Germann N., Antoun S., Laplanche A., Brun-Buisson C., Tancrede C.: „Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures.“ *Lancet* 354 (1999) 1071-7.
18. Raad I., Hanna H.A., Alakech B., Chatziniolaou I., Johnson M.M., Tarrand J.: „Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections.“ *Ann. Intern. Med.* 140 (2004) 18-25.
19. Kite P., Dobbins B.M., Wilcox M.H., McMahon M.J.: „Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal.“ *Lancet* 354 (1999) 1504-7.
20. Krause R., Auner H.W., Gorkiewicz G., Wolfler A., Daxboeck F., Linkesch W., Krejs G.J., Wenisch C., Reisinger E.C.: „Detection of catheter-related bloodstream infections by the differential-time-to-positivity method and gram stain-acridine orange leukocyte cytospin test in neutropenic patients after hematopoietic stem cell transplantation.“ *J. Clin. Microbiol.* 42 (2004) 4835-7.
21. Worthington T., Lambert P.A., Traube A., Elliott T.S.J.: „A rapid ELISA for the diagnosis of intravascular catheter related sepsis caused by coagulase negative staphylococci.“ *J. Clin. Pathol.* 55 (2002) 41-43.
22. Kite P., Dobbins B.M., Wilcox M.H., McMahon M.J.: „Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal.“ *Lancet* 354 (1999) 1504-7.
23. Mermel L.A., Farr B.M., Sherertz R.J., Raad I.I., O'Grady N., Harris J.S., Craven D.E., Infectious Diseases Society of America, American College of Critical Care Medicine, Society for Healthcare Epidemiology of America: „Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections.“ *Clin. Infect. Dis.* 32 (2001) 1249-72.
24. Nucci M., Anaissie E.: „Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review.“ *Clin. Infect. Dis.* 34 (2002) 5919.
25. Lazzarini L., Luzzati R.: „Removal of central venous catheters from patients with candidemia.“ *Clin. Infect. Dis.* 35 (2002) 1021.
26. Luzzati R., Amalfitano G., Lazzarini L., et al.: „Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital.“ *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 19 (2000) 6027.
27. Abdelkefi A., Achour W., Ben Othman T., Torjman L., Ladeb S., Lakhel A., Hsairi M., Kammoun L., Ben Hassen A., Ben Abdeladhim A.: „Difference in time to positivity is useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients.“ *Bone Marrow Transplant* 35 (2005) 397-401.
28. Rijnders B.J., Van Wijngaerden E., Vandecasteele S.J., Stas M., Peetermans W.E.: „Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial.“ *J. Antimicrob. Chemother.* 55 (2005) 90-4.

Anschrift des Verfassers:

A.o. Univ.-Prof. Dr. Robert Krause
Medizinische Universitätsklinik Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-Mail: robert.krause@meduni-graz.at