

Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen bei Früh- und Neugeborenen

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

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund
 - 1.1. Präventionsziele, Bezug zur Neonatologie-Empfehlung von 2007
 - 1.2. Geltungsbereich und Anlass für diese spezielle Empfehlung
 - 1.3. Bezug zu anderen Empfehlungen der KRINKO
 - 1.4. Evidenzkategorien der Empfehlungen
 - 1.5. NEO-KISS-Daten zu Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen
 - 1.5.1. Blutstrominfektionen außerhalb der Einschlusskriterien der NEO-KISS-Surveillance
 - 1.5.2. Qualitätsindikator „ZVK-assoziierte primäre Sepsis“
 2. Empfehlungen
 - 2.1. Infektionssurveillance, Erreger- und Resistenzstatistik, Antibiotikaverbrauch
 - 2.2. Blutkulturdiagnostik, mikrobiologische Untersuchung von Katheterspitzen
 - 2.3. Standards, Präventionsbündel und Schulung
 - 2.4. Händehygiene
 - 2.5. Hautantiseptik
 - 2.5.1. Hautantiseptik vor invasiven Maßnahmen
 - 2.5.2. Antiseptik des Bauchnabelrestes
 - 2.6. Barrieremaßnahmen bei Anlage von Gefäßkathetern
 - 2.7. Liegedauer und Anlageort von zentralen Venenkathetern bei Frühgeborenen
 - 2.8. Kängururufen bei Frühgeborenen mit zentralem Venenkatheter
 - 2.9. Periphervenöse Punktionen bei Patienten mit peripher eingeführtem zentralem Venenkatheter
 - 2.10. Erhaltungspflege
 - 2.10.1. Verband, Verbandswechsel, Antiseptik der Eintrittsstelle
 - 2.10.2. Manipulation und Antiseptik an Hubs und Zuspritzstellen
 - 2.10.3. Nadelfreie Konnektionsventile und geschlossene Systeme
 - 2.10.4. Systemwechsel
 - 2.10.5. Systemwechselintervall, ruhende zentrale Venenkatheter
 - 2.10.6. Bakterienfilter
 - 2.10.7. Heparinzusatz zu Spüllösungen bei zentralvenösen Gefäßkathetern
 - 2.10.8. Antibiotikaprophylaxe bei liegendem peripher eingeführtem zentralem Venenkatheter
 - 2.11. Antibiotisch oder antiseptisch imprägnierte Gefäßkatheter
 - 2.12. Nabelarterienkatheter
 - 2.13. Rekonstitution und Zubereitung von Arzneimitteln und Infusionslösungen auf der neonatologischen Intensivstation
 - 2.14. Personalausstattung
- Literatur

1. Hintergrund

1.1. Präventionsziele, Bezug zur Neonatologie-Empfehlung von 2007

Initiativen zur Senkung der Rate von Gefäßkatheter-assoziierten Blutstrominfektionen (BSI) erhöhen bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen die Patientensicherheit und schützen die Patienten, ihre Familien und die Klinik vor den unerwünschten nachteiligen Konsequenzen nosokomialer Infektionen (NI) [1–5]. Eine Abnahme der Häufigkeit nosokomialer Infektionen wirkt sich außerdem günstig auf den empirischen und den gezielten Einsatz von Antiinfektiva zur Behandlung von NI aus [6–10]. Zur Risikocharakterisierung bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen < 1500 g Geburtsgewicht wird auf die Monographie der Arbeitsgruppe Neonatologische Intensivmedizin der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) von 2013 verwiesen [11].

Das Ziel dieser Empfehlung ist, bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen das Risiko von Infektionen zu senken, die von Gefäßkathetern ausgehen (CRBSI) bzw. mit dem Einsatz von Gefäßkathetern assoziiert sind (CABSI). Diese ergänzende Empfehlung soll das interdisziplinäre/interprofessionelle Behandlungsteam neonatologischer Intensivstationen (NICU) bei der Überprüfung und nachhaltigen Implementierung eines

Abkürzungen	
BSI	Blutstrominfektion
CABS I	Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (English: catheter-associated bloodstream infection). BSI bei einem Patienten mit einem Gefäßkatheter ohne Hinweis auf einen anderen Infektionsfokus. Dieser Begriff wird häufiger in Surveillancemodulen verwendet, wobei der Gefäßkatheter nicht immer als Quelle der Infektion gesichert ist.
CHX	Chlorhexidin
CoNS	Koagulase-negative Staphylokokken
CRBSI	Blutstrominfektion, die von einem Gefäßkatheter ausgeht (English: catheter-related bloodstream infection). In diesem Fall steht ein Gefäßkatheter als Quelle der Infektion im Verdacht (gezielte Diagnostik) oder es gibt mikrobiologische Hinweise dafür, dass die Infektion wahrscheinlich vom Gefäßkatheter ausgeht.
ELBW	Extremely low birthweight
IR	Inzidenzrate
NAK	Nabelarterienkatheter
NEO-KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System für Frühgeborene auf Intensivstationen
NFC	Nadelfreies Konnektionsventil
NI	Nosokomiale Infektion
NICU	Neonatologische Intensivstation
NVK	Nabelvenenkatheter
PICC	Peripher eingeführter zentraler Venenkatheter
PVK	Periphervenöse Verweilkanüle
VLBW	Very low birthweight
ZVK	Zentraler Venenkatheter

klinikinternen Präventionsstandards unterstützen [12].

Die hier vorgelegte Empfehlung aktualisiert die „Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g“ von 2007 [13] in Bezug auf die darin enthaltenen Aussagen zur Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen. Konkret

ersetzt sie die Abschnitte 3.4 bis einschließlich 3.7 der o. g. Empfehlung.

1.2. Geltungsbereich und Anlass für diese spezielle Empfehlung

Diese Empfehlung richtet sich primär an Mitarbeiter¹ und verantwortliche Leitungen von Stationen, in denen Früh- und Neugeborene intensivmedizinisch behandelt werden, bei denen Gefäßkatheter zum Einsatz kommen. Neonatologische Intensivpatienten sind eine stationär behandelte Patientengruppe mit ganz eigenem Risikoprofil [11]. Die hier neben der periphervenösen Verweilkanüle (PVK) zum Einsatz kommenden Gefäßkatheter (Nabelvenenkatheter [NVK], Nabelarterienkatheter [NAK], periphervenöse Einschwemmkatheter mit sehr kleinem Lumen [PICC]²), sind ein Alleinstellungsmerkmal dieser Population.

Außerdem bedürfen bestimmte Maßnahmen der Prävention, wie z. B. die Hautantiseptik, die Antiseptik am Nabelstumpf, die Antiseptik an Verbindungs- und Zuspritzstellen, die Verwendung von Antibiotika-imprägnierten Kathetern, die prophylaktische Gabe von Antibiotika und weitere Aspekte einer speziell auf diese Patientengruppe bezogenen Risikoanalyse und Risikobewertung. Daher hat sich die KRINKO entschlossen, für diese Patientengruppe eine eigene Empfehlung zur Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen, herauszugeben.

1.3. Bezug zu anderen Empfehlungen der KRINKO

Es ergeben sich Verbindungen zu anderen Empfehlungen der KRINKO, wie zum Beispiel:

- Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens [14],
- Kolonisationsscreening bei Früh- und Neugeborenen [15, 16],
- Aufbereitung von Medizinprodukten [17],
- Injektionen und Punktionen [18],

¹ Grundsätzlich sind in diesem Dokument bei allen Berufs- bzw. Gruppenbezeichnungen immer beide Geschlechter gemeint.

² English: peripherally inserted central venous catheter=peripher eingeführter zentraler Venenkatheter.

- Hygienemanagement [19],
- Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen [20–23].

1.4. Evidenzkategorien der Empfehlungen

Ihre Empfehlungen klassifiziert die KRINKO gemäß der 2010 revidierten Kategorien (■ Tab. 1; [24]).

Einige Empfehlungen sind mit dem Zusatz „bewährte klinische Praxis“ ausgewiesen. Das ist keine neue/zusätzliche Evidenzkategorie, sondern beschreibt lediglich ein in der klinischen Praxis bewährtes und gut etabliertes, vernünftig erscheinendes Vorgehen, das nicht dezidiert in klinischen Studien untersucht wurde. Zum Beispiel erscheint es sinnvoll, einen durchfeuchteten oder verschmutzten Verband eines Gefäßkatheters zu wechseln, obwohl hierzu keine kontrollierte Studie durchgeführt wurde und es auch in Zukunft keine vergleichende Studie geben wird.

Der Zusatz „Evidenz aus Präventionsbündelstudien“ bezieht sich auf die Ergebnisse multizentrischer Studien oder multiple, methodisch sehr ähnliche Einzelzentrumsstudien, in denen eine Überprüfung der Compliance mit dem jeweiligen Präventionsbündel erfolgte (führt ggf. zu einer Kategorie IB). Wenn Einzelmaßnahmen (z. B. Mund-Nasen-Schutz beim Systemwechsel) aus Präventionsbündelstudien erwähnt werden, kann der Nutzen dieser Maßnahmen gegeben sein, aber nicht isoliert (außerhalb des Präventionsbündels) beurteilt werden.

1.5. NEO-KISS-Daten zu Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen

In Deutschland ist die Surveillance von nosokomialen Infektionen in Risikobereichen, von Erregern mit besonderen Resistenzen und von Antibiotikaverbräuchen im gesamten Bereich eines Krankenhauses gesetzlich gefordert [25]. NICU der beiden höchsten Versorgungsstufen (Level 1 und Level 2) gehören explizit zu solchen Risikobereichen, in denen zusätzlich zur Erreger- und Antibiotikaverbrauchs-Surveillance auch eine prospektive Surveillance von ausgewählten nosokomi-

Tab. 1 Kategorien in der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2010)

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

alen Infektionen erfolgen muss. Ziel der Surveillance ist es, die Daten zur Verbesserung der Qualität bei der Versorgung zu nutzen, und zwar in Bezug auf die:

- Prävention von nosokomialen Infektionen,
- Prävention von Infektionen durch multiresistente Erreger,
- Optimierung der Antibiotikaaanwendung.

Durch Teilnahme am NEO-KISS des Nationalen Referenzzentrums für die Surveillance nosokomialer Infektionen besteht die Möglichkeit, die Surveillance/prospektive Dokumentation von bestimmten nosokomialen Infektionen, Antibiotikaaanwendungen und ausgewählten multiresistenten Erregern nach einer gut etablierten einheitlichen Methode durchzuführen. Die Ergebnisse der eigenen neonatologischen Intensivstation können dabei mit anonymisierten Referenzdaten verglichen werden [26–30]. Der Präventionserfolg durch Surveillance in Bezug auf nosokomiale Infektionen und insbesondere auf Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen ist nachgewiesen [31].

In einer Untersuchung mit NEO-KISS-Teilnehmern konnte der Einfluss von Gefäßkathetern als unabhängige Risikofaktoren für den Erwerb einer Sepsis bestätigt werden. Zudem erwies sich das Sepsisrisiko³ bei liegendem PVK mit dem Sepsisrisiko bei liegendem zentralen Venenkatheter (ZVK) als vergleichbar hoch [29].

Die im NEO-KISS ermittelten Daten liefern wichtige epidemiologische Hinweise zur Häufigkeit, Ätiologie und Erregerspektrum der Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis (CABSI) [32, 33]. Der Median der ZVK-assoziierten Sepsisrate bei Frühgeborenen lag zwischen Januar 2011 und Dezember 2015 bei einem Geburtsgewicht bis 499 g bei 8,03, bei einem Geburtsgewicht zwischen 500 und 999 g bei 5,17 und bei einem Geburtsgewicht zwischen 1000 und 1499 g bei 2,75/1000 Anwendungstage.

Die ZVK-assoziierte Sepsisrate liegt somit auf der NICU deutlich höher als auf anderen Intensivstationen, auch im Vergleich zu pädiatrischen Intensivstationen [34]. Erfreulicherweise geht die ZVK-assoziierte Sepsisrate bei den Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g (very low birthweight, VLBW) jedoch seit Jahren kontinuierlich zurück. Entgegen diesem Trend lag die Rate der PVK-assoziierten Sepsis zwischen 2007 und 2011 nahezu unverändert zwischen 6,7 und 7,5 pro 1000 PVK-Anwendungstage [26], zuletzt (2011–2015) im Median bei den Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g (extremely low birthweight, ELBW) bei 5,17 und bei den VLBW-Frühgeborenen bei 2,43/1000 PVK-Anwendungstage.

1.5.1. Blutstrominfektionen außerhalb der Einschlusskriterien der NEO-KISS-Surveillance

In die NEO-KISS-Surveillance werden alle Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500 g bis zur Entlassung, Tod oder dem Überschreiten der Gewichtsgrenze von 1800 g eingeschlossen. Dies führt

dazu, dass intensivmedizinisch behandelte Früh- und Neugeborene mit einem Geburtsgewicht > 1500 g und solche, die eine late-onset CABSI erst dann erleiden, nachdem sie die Gewichtsgrenze von 1800 g überschritten haben, in diesem Surveillance-Modul nicht erfasst werden. In der Literatur gibt es einige Studien zu sehr spät auftretenden nosokomialen Infektionen (z. B. very late-onset⁴ CABSI) [2, 35, 36], die mitunter auch unter der Kategorie „rezidivierende NI“ (recurrent late-onset) erwähnt werden. Anscheinend handelt es sich hier um eine eigene Risikogruppe, in der häufiger Früh- und Neugeborene mit komplexen angeborenen Fehlbildungen, schwerwiegender neurologischer Beeinträchtigung und/oder einem besonders komplizierten intensivmedizinischen Behandlungsverlauf vorkommen (z. B. nach nekrotisierender Enterokolitis mit langzeit-parenteraler Ernährung über einen Broviac-Katheter) [36]. Aufgrund solcher Komorbiditäten tritt bei diesen Kindern die Bedeutung des Geburtsgewichts oder des Gestationsalters als unabhängige Risikofaktoren für eine CABSI in den Hintergrund [35], es gibt Unterschiede im Erregerspektrum von CABSI (z. B. höherer Anteil von Enterokokken und von *S. aureus*) und die Mortalität ist höher [35, 36].

1.5.2. Qualitätsindikator „ZVK-assoziierte primäre Sepsis“

Ab dem Erfassungsjahr 2017 ist die Qualitätssicherung ZVK-assoziiierter Infektionen bei Neugeborenen durch einen neuen Qualitätsindikator „ZVK-assoziierte primäre Sepsis“ sowohl bei Neugeborenen als auch bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g im Leistungsbe- reich Neonatologie im Rahmen der Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung in Krankenhäusern (QSKH-RL) des Gemeinsamen Bundesausschusses vorgesehen [37].

Gemäß § 8 QSKH-RL werden den Krankenhäusern mindestens einmal jährlich Auswertungen zur Verfügung gestellt, wodurch diese zum einen über die eigenen Ergebnisse informiert werden, zum anderen aber auch der Vergleich mit anderen Krankenhäusern ermöglicht wird

³ Die Erfassung im NEO-KISS unterscheidet keine klinischen Schweregrade der Blutstrominfektion (BSI), weshalb hier immer einheitlich von „Sepsis“, „Sepsisrate“ usw. gesprochen wird.

⁴ Die Definitionen dieser Kategorie sind in der Literatur nicht einheitlich.

(benchmarking). Gemäß § 3 QSKH-RL ist die ärztliche Leitung eines Krankenhauses verpflichtet, die Ergebnisse mit den am Behandlungsprozess Beteiligten und der übrigen Krankenhausleitung zu besprechen und notwendige Konsequenzen daraus zu ziehen.

2. Empfehlungen

2.1. Infektionssurveillance, Erreger- und Resistenzstatistik, Antibiotikaverbrauch

Die Kommission empfiehlt

Strukturell-organisatorische Aspekte:

- Die Ergebnisse der Infektionssurveillance sollen in regelmäßigen Abständen (mindestens einmal jährlich) an die ärztliche und pflegerische Leitung der NICU zurückgemeldet und mit dem Krankenhaushygieniker diskutiert/bewertet werden [25]. Aus den Ergebnissen sollen ggf. sachgerechte Schlussfolgerungen hinsichtlich erforderlicher Präventionsmaßnahmen gezogen werden. Die erforderlichen Präventionsmaßnahmen sollen dem Personal mitgeteilt und umgesetzt werden (Kat. IV).

Personelle Aspekte, Bewertung von Befunden, Konsequenzen:

- Neonatologischen Intensivpflegestationen sollte Hygienefachpersonal unter anderem auch zur Datenerhebung im Rahmen der Surveillance von nosokomialen Infektionen (gemäß NEO-KISS oder einem analogen Erfassungsinstrument) zur Verfügung gestellt werden [19] (Kat. IB).
- Die epikritische infektiologische Bewertung der Befunde ist Aufgabe der behandelnden Ärzte (letztendlich ist die ärztliche Leitung verantwortlich); sie kann nicht an das Hygienefachpersonal oder an den Krankenhaushygieniker delegiert werden. Hingegen erfolgt die Beurteilung der krankenhaushygienischen Konsequenzen in enger Absprache mit dem Krankenhaushygieniker und ggf. mit der Hygienekommission [19] (Kat. IV).
- Die Ergebnisse der Surveillance von CABSIs sollten dazu genutzt werden, die infektionspräventiven Standards

und ggf. auch die entsprechenden Präventionsbündel zur Vermeidung von CABSIs regelmäßig zu überprüfen und fortlaufend weiter zu entwickeln (Kat. IB).

- Die Ergebnisse der Erreger- und Resistenzstatistik bezogen auf klinische (invasive) Isolate sowie die Ergebnisse des Kolonisationscreenings sollen von einem interdisziplinären Team dazu genutzt werden, die empirische Antibiotikastrategie der eigenen NICU kritisch zu hinterfragen und ggf. anzupassen (Kat. IV).

Mikrobiologische Aspekte, interne Ergebnisberichte:

- Das zuständige mikrobiologische Labor soll den behandelnden Ärzten abteilungsbezogene Erreger- und Resistenzstatistiken (sowohl für das Kolonisationscreening als auch für die invasiven Isolate)⁵ in übersichtlicher, strukturierter Form für definierte Zeiträume (z. B. für die letzten 6 oder 12 Monate) zur Verfügung stellen [38] (Kat. IV).
- Positive (semiquantitativ analysierte) Untersuchungsergebnisse von Katheterspitzen, die bei Verdacht auf eine vom Gefäßkatheter ausgehende Blutstrominfektion (CRBSI)⁶ eingeschickt wurden, sollen in der Erreger- und Resistenzstatistik der NICU mit ausgewiesen werden (Kat. II).
- Erreger mit speziellen Resistenzen bzw. Multiresistenzen sind dabei nach den Vorgaben der KRINKO als solche auszuweisen (MRSA, VRE, 2 MRGN NeoPäd, 3 MRGN, 4 MRGN) [15, 16, 39, 40] (Kat. IV).
- Unabhängig von der kontinuierlichen Infektionssurveillance soll die Zusammenarbeit zwischen der ärztlichen Leitung der NICU, dem mikrobiologischen Labor und dem zuständigen Krankenhaushygieniker sicherstellen,

dass Infektionsausbrüche frühzeitig erkannt werden (Kat. IV).

2.2. Blutkulturdiagnostik, mikrobiologische Untersuchung von Katheterspitzen

Zum Hintergrund wird auf den informativen Anhang 1 „Hinweise zur Blutkulturdiagnostik“ KRINKO-Empfehlung „Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen“ (2017) verwiesen [22]. Die hier vorgelegte ergänzende Empfehlung befasst sich explizit nicht mit Fragen des klinischen Managements von Früh- und Neugeborenen, bei denen der Verdacht auf eine CRBSI besteht.

NICUs benötigen ein Antimicrobial Stewardship Konzept [41–44], dessen inhaltliche, strukturell-organisatorische und personelle Konzeption jedoch nicht Gegenstand dieser Empfehlung ist (zuständig hierfür sind die wissenschaftlichen Fachgesellschaften und die Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie [ART]).

Die Kommission stellt fest

- Der Standard für die Blutkulturdiagnostik ist die Abnahme von einer peripheren aeroben Blutkultur (aseptische Kautelen, Einzelpunktion) [45].
- Die Abnahme von mehreren aeroben Blutkulturen von unterschiedlichen peripheren Abnahmestellen erhöht die Sensitivität der Blutkulturdiagnostik bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen mit Verdacht auf eine BSI nicht⁷ [46].
- Blutkulturen können ohne eine Zunahme des Kontaminationsrisikos auch aus einer unter aseptischen Kautelen frisch angelegten peripheren Verweilkanüle abgenommen werden [47].
- Die Abnahme der Blutkultur kann aus dem zentralen Venenkatheter oder einem arteriellen Gefäßkatheter erfolgen, wenn aus diesem Blut aspiriert werden kann. Allerdings soll vorher eine sorgfältige Desinfektion des Ka-

⁵ Die Erregernachweise des Kolonisationscreenings und invasive Isolate sollen getrennt dargestellt werden.

⁶ Nur dann ist eine solche Untersuchung indiziert. Das Labor kann diese Befunde nur separat ausweisen, wenn es klinische Informationen zur Einsendung erhält (z.B. Verdacht auf late-onset Sepsis, Verdacht auf CRBSI).

⁷ Mehrere Blutkulturen sollten z.B. bei Verdacht auf eine Osteomyelitis oder eine Endokarditis abgenommen werden.

theterhubs (bzw. der Durchstichmembran am arteriellen Blutabnahmesystem) erfolgen. Wenn der Hub oder das innere Lumen des Katheters mit Bakterien besiedelt ist (v. a. Koagulasenegative Staphylokokken [CoNS]), können auf diese Weise gewonnene Blutkulturen zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Hier ist besonders sorgfältig abzuwägen, ob es sich bei positiven Befunden um einen Infektionserreger oder um eine Kontamination handelt [48].

- Die zeitnahe (parallele) Abnahme einer zentralvenösen und einer peripheren Blutkultur kann Hinweise auf den ZVK als Quelle der Blutstrominfektion geben (differential time to positivity; die aus dem zentralen Venenkatheter entnommene Blutkultur wird mindestens 2 Stunden vor der peripheren entnommenen Blutkultur positiv) [49]. Ein solches Verfahren sollte bei Frühgeborenen nur dann erwogen werden, wenn sich hieraus klinische Konsequenzen für die Patienten ergeben, der zentrale Gefäßkatheter rückläufig ist und die Venensituation des Patienten eine solche Strategie zulässt.⁸

Die Kommission empfiehlt

- Ein abteilungsinterner Standard zur Blutkulturdiagnostik (inklusive Hinweise für das konkrete Vorgehen, z. B. in Hinblick auf die Hautantiseptik und die verwendeten Kulturflaschen) ist vorzuhalten und soll allen Mitarbeitern bekannt sein, die Blutkulturen abnehmen (Kat. IB).
- Bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen mit Verdacht auf eine CRBSI sollte vor Beginn oder vor Umstellung der empirischen antibiotischen Therapie eine Blutkultur abgenommen werden [50] (Kat. IB).
- Zur Erhöhung der Sensitivität der Blutkulturdiagnostik sollte auch bei Frühgeborenen das Mindestvolumen des für die Blutkultur abgenommenen Blutes wenn möglich 1 ml betragen

⁸ Multiple „frustrane“ Punktionsversuche sind eine erhebliche Belastung und ggf. auch ein Risiko für das Kind.

[51–53]; es sollten spezielle pädiatrische Blutkulturflaschen angewendet werden, die mit 1–3 ml Blut befüllt werden können (Kat. II).

- Die Abnahme einer zusätzlichen anaeroben Blutkultur verbessert die Sensitivität der Blutkulturdiagnostik⁹ und sollte nach individualmedizinischer klinischer Abwägung erfolgen (z. B. in Abhängigkeit vom wahrscheinlichen Infektionsfokus) [54] (Kat. II). Diese Einschränkung gilt aufgrund des geringen Blutvolumens sehr unreifer Frühgeborener und weil bisher keine speziellen Blutkulturflaschen für die Anzucht von anaeroben Bakterien aus sehr kleinen Blutvolumina (1 ml) zur Verfügung stehen.
- Blutkulturen sollten wegen des erhöhten Kontaminationsrisikos (falsch positive Befunde) nicht über nadelfreie Konnektionsventile (NFC) abgenommen werden (Kat. II).¹⁰
- Wird bei Verdacht auf eine CABS der ZVK gezogen, sollte die Katheterspitze einer gezielten Erregerdiagnostik zugeführt werden [55–61] (Kat. II).
- Die mikrobiologische Untersuchung von Katheterspitzen (NAK, NVK, ZVK) sollte nur beim Verdacht auf eine CRBSI durchgeführt werden. Dabei sollte die Katheterspitze (nach vorheriger Antisepsis der Eintrittsstelle) nativ in einem sterilen Probenröhrchen eingeschickt und mikrobiologisch mit einer semiquantitativen Methode untersucht werden [48, 62, 63] (Kat. II).

2.3. Standards, Präventionsbündel und Schulung

Studien, die einen Vorteil in Bezug auf die Infektionsraten zeigen, wenn die Anlage und die Erhaltungspflege von spezialisierten Katheterteams durchgeführt werden, unterstreichen die erhebliche Bedeutung von Schulung, Training und Erfahrung in diesem Kontext [64–67].

⁹ Höhere Nachweisraten auch für fakultativ anaerobe Erreger.

¹⁰ Hierzu gibt es keine Untersuchung bei Frühgeborenen (Analogieschluss von erwachsenen Intensivpatienten).

Zur Anlage von PICC stehen im Internet Videos zum bestmöglichen Ablauf zur Verfügung, die sich zu Ausbildungszwecken bewährt haben [68–71].

Die Zusammenführung von Einzelmaßnahmen aus einem übergeordneten schriftlich vereinbarten Präventionsstandard zu einem Präventionsbündel kann langfristig zu einer signifikanten Verbesserung der Behandlungsqualität führen [1, 55, 64–66, 72–89].

Der Einsatz von Checklisten (Katheterinsertion, Verbandswechsel, Systemwechsel usw.) kann vor allem dann hilfreich sein, wenn ein Präventionsbündel neu eingeführt wird oder neue Mitarbeiter eingearbeitet werden [90, 91]. Checklisten können auch vom Hygienefachpersonal zur Überprüfung der Compliance mit dem lokalen Standard der Anlage und der Erhaltungspflege genutzt werden [92].

Zu den verschiedenen Strategien zur nachhaltigen Implementierung von Präventionsbündeln wird auf den informativen Anhang 2 zur KRINKO-Empfehlung „Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen“ verwiesen [23].

Die Kommission empfiehlt

- Jede NICU sollte schriftlich festgelegte, interdisziplinär/interprofessionell entwickelte Standards für die Insertion und für die Erhaltungspflege von Gefäßkathetern entwickeln, vorhalten und regelmäßig aktualisieren [93] (Kat. IB; Patientensicherheit, Qualitätsmanagement).
- Orientiert an diesem Standard sollte die Schulung und das Training der Mitarbeiter aus allen patientennah tätigen Fachdisziplinen erfolgen [81, 94–96] (Kat. IB).
- Besonders wichtige und praktisch gut umsetzbare Einzelmaßnahmen sollten vor Ort zu einem Präventionsbündel zusammengestellt werden (Kat. IB).
- Neue Mitarbeiter dürfen die Präventionsmaßnahmen/Manipulationen an Gefäßkathetern erst dann eigenverantwortlich durchführen, wenn sie mit dem Standard und dem Präventionsbündel theoretisch und praktisch vertraut sind [67, 97, 98] (Kat. IV; Patientensicherheit, Qualitätsmanagement).

- Die Umsetzung der vereinbarten Maßnahmen zur Prävention von CRBSI sollte vom Hygienefachpersonal (oder auch von anderen qualifizierten und beauftragten Mitarbeitern) regelmäßig im Rahmen von Vor-Ort-Begehungen überprüft werden [87, 92] (Kat. II).

2.4. Händehygiene

Zum Hintergrund und im Hinblick auf Maßnahmen zur Verbesserung der Händehygiene-Compliance wird auf die Empfehlung „Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens“ der KRINKO [14] und auf zusätzliche Publikationen zur Händehygiene in NICUs [1, 99–101] verwiesen. Eine Besonderheit ist, dass Eltern, Angehörige und Besucher sorgfältig in Bezug auf die korrekte Anwendung der Händedesinfektion geschult werden müssen, bevor sie direkten Kontakt zum Patienten haben. Auch für NICUs gilt, dass im Rahmen von jährlichen Schulungen zur Händehygiene die Verbrauchsdaten für Händedesinfektionsmittel innerhalb der jeweiligen Organisationseinheit mitgeteilt und bewertet werden sollten. Das setzt die Übermittlung von auf die Organisationseinheiten aufgeschlüsselten Verbrauchsdaten pro Patiententag (3 ml = eine Händedesinfektionseinheit) voraus [14, 102, 103]. Gemeinsam mit dem Hygienefachpersonal können die konkreten Arbeitsabläufe mit dem Ziel überprüft werden, ob durch eine Verbesserung der Arbeitsabläufe die Anzahl der erforderlichen Händedesinfektionen reduziert werden kann [104–106].

2.5. Hautantiseptik

2.5.1. Hautantiseptik vor invasiven Maßnahmen

Die Frage des am besten für die Hautantiseptik bei Frühgeborenen geeigneten Antiseptikums ist weiterhin ungelöst [107], wobei die Anwendung von Alkoholen mit schwerwiegenden unerwünschten Lokalreaktionen verbunden sein kann [108–110]. Povidonjod interferiert mit der Synthese von Schilddrüsenhormonen und ist daher kontraindiziert [111, 112].

Auch Chlorhexidin (CHX) in wässriger Lösung (CHX-Gluconat 2 %) kann

bei sehr unreifen Frühgeborenen schwere Hautreaktionen verursachen [113, 114]. Verbände, die lokal CHX an der Eintrittsstelle eines PICC freisetzen, können bei Früh- und Neugeborenen schwerwiegende lokale Unverträglichkeiten auslösen [115, 116].

Eine Arbeitsgruppe berichtet vom unkomplizierten Routineeinsatz bei Frühgeborenen ab einem Lebensalter von 2 Wochen oder einem Gewicht von 2000 g [82], eine weitere Gruppe von infektiionspräventiven Ganzkörperwaschungen mit CHX ab dem 28. Lebenstag¹¹ [117]. Diese Arbeitsgruppe hat CHX auch zur Ganzkörperwaschung im Rahmen einer MRSA-Dekolonisierung bei Frühgeborenen eingesetzt [118, 119].

Nach nordamerikanischen Publikationen nimmt (trotz eines entsprechenden Warnhinweises der Food and Drug Administration zum Einsatz bei Kindern mit einem Lebensalter unter 2 Monaten) der Einsatz von CHX bei Frühgeborenen in den USA zu [117, 120–124]. Allerdings bestätigen diese Studien die transkutane Resorption von CHX bei Frühgeborenen [125, 126]. Ob die daraus resultierende systemische CHX-Exposition für die Kinder von Nachteil ist, ist nicht abschließend untersucht. Dies spricht nach Einschätzung der Arbeitsgruppe Neonatologische Intensivmedizin der KRINKO gegen eine Anwendung bei Frühgeborenen. Auch das in einem Kombinationspräparat zusätzlich zum Octenidin-Dihydrochlorid enthaltene Phenoxyethanol wird bei Frühgeborenen transkutan resorbiert, metabolisiert und renal eliminiert [127]. Auch die Resorption von Phenoxyethanol bei Frühgeborenen wird von der KRINKO-Arbeitsgruppe Neonatologische Intensivmedizin als unerwünscht angesehen.

Für Octenidin-Dihydrochlorid 0,1 % [128], das nach heutigem Kenntnisstand nicht systemisch resorbiert wird, liegt für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g eine orphan drug Zulassung der Europäischen Arzneimittelagentur

vor [129]. Ein aktueller deutscher Survey (64 NICU; retrospektiv, insgesamt 2130 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g) beschreibt auch für Octenidin-Dihydrochlorid 0,1 % (ohne Phenoxyethanol) seltene (0,5 %)¹² lokale Unverträglichkeitsreaktionen (Rötung, Dermatitis, Blasenbildung, Erosionen) bei 6 ELBW-Frühgeborenen in den ersten beiden Lebenswochen [130].

Das Risiko unerwünschter Hautreaktionen bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen kann (unabhängig von der Problematik der systemischen Resorption von Antiseptika) möglicherweise reduziert werden, wenn die verwendete Menge des Hautantiseptikums angemessen ausgewählt wird. Dies bedeutet z. B., dass eine umschriebene Antisepsis des relevanten Hautareals erfolgt, die angrenzende Haut abgedeckt wird und das Antiseptikum nach der Einwirkzeit getrocknet ist. Eine großflächige und lang anhaltende Exposition, z. B. durch das Herunterlaufen des Antiseptikums an der Körperflanke oder in die Windel (bei NVK/NAK-Anlage), sollte vermieden werden.

Die Kommission empfiehlt

- Zur Hautantiseptik bei Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht in den ersten beiden Lebenswochen sollte der Einsatz von Octenidin 0,1 % (als Monosubstanz) präferiert werden (Kat. II).
- Auch bei der Anwendung von Octenidin 0,1 % sollte der Patient sorgfältig in Hinblick auf selten vorkommende lokale Unverträglichkeiten beobachtet werden. Schwere unerwünschte Lokalreaktionen sind an den Hersteller zu melden (Kat. IV).
- Die Exposition der unreifen Haut des Frühgeborenen gegenüber dem Hautantiseptikum sollte auf den Bereich begrenzt werden, in dem die Punktion des Gefäßes erfolgt. Eine großflächige Hautexposition (auch bei Anlage von Nabelgefäßkathetern) ist durch

¹¹ In dieser Interventionsstudie: bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 28 Schwangerschaftswochen, 2x/Woche; bei einem Gestationsalter von 29–35 Schwangerschaftswochen, jeden 2. Tag; bei reiferen Neugeborenen, täglich.

¹² Diese Inzidenz wurde aus den Angaben der Publikation kalkuliert. Die tatsächliche Inzidenz ist nicht bekannt, da es sich hier um einen retrospektiven Survey handelte.

eine geeignete Abdeckung der Haut unbedingt zu vermeiden (Kat. II).

- Ab der dritten Lebenswoche und in Abhängigkeit vom Zustand der Haut kann auch Octenidin 0,1 % plus Phenoxylethanol verwendet werden (Kat. II).
- Wegen der systemischen Resorption (das daraus resultierende Risiko für Frühgeborene ist unklar) wird Chlorhexidin zur Hautantiseptik bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g nicht empfohlen (Kat. II).
- Eine Ganzkörperwaschung mit Chlorhexidin zur Prävention von CABSI wird aus den gleichen Gründen bei Früh- und Neugeborenen nicht empfohlen (Kat. II).

2.5.2. Antisepsis des Bauchnabelrestes

Für die Auswahl des Antiseptikums gelten die gleichen Überlegungen, wie bei der Hautantiseptik. In einer Publikation wird eine systemische Intoxikation eines Neugeborenen beschrieben, bei dem bei jedem Windelwechsel eine antiseptische Behandlung des Nabels mit Isopropanol erfolgte [131].

Die Kommission empfiehlt

- keine routinemäßige antiseptische Behandlung des Nabelrestes ohne NVK oder NAK [132] (Kat. III).
- bei liegendem NVK/NAK eine lokale Antisepsis bei jedem Verbandwechsel (Kat. II).
- bei offener Pflege (ohne Verband) eine lokale Antisepsis des Nabelstumpfes ein- bis zweimal täglich (bewährte klinische Praxis).

2.6. Barrieremaßnahmen bei Anlage von Gefäßkathetern

Die Evidenz für maximale Barrieremaßnahmen bei Anlage eines NVK/PICC/ZVK in der NICU stammt nahezu ausschließlich aus Präventionsbündelstudien [1, 55, 64–66, 72–89, 133–135]. Bei Anlage einer peripheren Verweilkatheter sind zusätzlich zur hygienischen Händedesinfektion aus Gründen des Personalschutzes pathogenfreie medizinische Einmalhandschuhe zu tragen [14, 136, 137].

Die Kommission empfiehlt

- das Tragen von sterilen Handschuhen bei der Anlage eines Gefäßkatheters, wenn die Insertionsstelle nach der Hautdesinfektion palpieren muss. Dies ist bei Früh- und Neugeborenen aufgrund der schwierigen Venenverhältnisse häufig der Fall (Kat. II).
- Bei Anlage eines PICC oder eines NVK sollten zusätzlich zur hygienischen Händedesinfektion sterile Handschuhe, ein steriler Kittel, ein Mund-Nasen-Schutz und eine Kopfhaube angelegt werden. Die Umgebung der Punktionsstelle/des Nabelstumpfes sollte nach der Hautantiseptik mit einem sterilen Loch Tuch abgedeckt werden (Evidenz aus Präventionsbündelstudien; Kat. IB).

2.7. Liegedauer und Anlageort von zentralen Venenkathetern bei Frühgeborenen

Unmittelbar nach der Geburt erfolgt bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen häufig (in bis zu 50 %) die Anlage eines NVK [2]. In Bezug auf das Risiko von CABSI gibt es in den ersten 7 Tagen keinen Unterschied zwischen NVK und PICCs [138]. Eine in älteren Studien beschriebene niedrigere CABSI-Rate bei Nabelkathetern könnte durch die höhere Prävalenz und längere Gabe von Antibiotika in den ersten Lebenstagen zu erklären sein [139, 140]. In einer retrospektiven Studie des Canadian Neonatal Network fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der CABSI-Rate/1000 Kathetertage bei Frühgeborenen (Gestationsalter < 30 Wochen), die entweder an Tag 1 einen PICC oder einen NVK erhielten oder aber an Tag 1 einen NVK, der an Tag 4 oder später elektiv durch einen PICC ersetzt wurde [138]. Nach dem 7. Lebenstag (7. Anwendungstag für den NVK) steigt das Risiko NVK-assoziiertes CABSI [141–143], während nach mehr als 7 Tagen Liegedauer das Risiko von CABSI bei PICCs in einer Studie erst nach 35 Liegetagen erneut stark anstieg [144]. In einer weiteren Untersuchung bestand ab einer Liegedauer von 21 Tagen ein stark erhöhtes Risiko für BSI durch gramnegative Infektionserreger [145]. Monozentrische

Studien zu den Risikofaktoren von CABSI sind vor dem Hintergrund unterschiedlicher Konzepte der Erhaltungspflege nur schwierig miteinander zu vergleichen [1, 146, 147].

Milestone et al. fanden für PICCs in den ersten 14 Tagen der Liegedauer eine niedrigere Inzidenzrate (IR) von 1,66 (CI₉₅ = 1,4–1,94) im Vergleich zur IR nach dem 14. Liegetag (2,43; CI₉₅ = 1,96–2,98) [148]. Demnach müssten bei einer medianen Liegedauer von 14 Tagen ca. 30 Katheter nach Tag 14 entfernt/neu angelegt werden, um eine CABSI zu verhindern. Diese Überlegung beruht jedoch nicht auf einer prospektiv randomisierten Studie mit klinischem Endpunkt, sondern nur auf der retrospektiven Analyse von Surveillance-Daten. Zusammengefasst gibt es keinen belastbaren Hinweis darauf, dass ein routinemäßiger Wechsel eines PICC von infektionspräventivem Nutzen ist.

Untersuchungen zu der Frage, welche Insertionsstelle für PICCs aus infektionspräventiver Sicht zu bevorzugen ist, zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Während eine Studie einen Vorteil bei Anlage an der unteren Extremität zeigte (Inzidenz von CABSI 23 % vs. 4,6 %) [149], konnte eine aktuelle retrospektive Studie diese Ergebnisse nicht bestätigen [150]. Bei Mahieu et al. war bei Anlage eines ZVK in Subclavia-Position (im Vergleich zu einem PICC oder einem NVK/NAK) die Eintrittsstelle im Verlauf häufiger kolonisiert [151].

Bei Anlage von ZVK in der V. femoralis scheint das Risiko für CABSI erhöht zu sein; bei Wardle et al. kam es in 21 % der Fälle zu einer Blutstrominfektion (BSI) durch CoNS, die zum Teil schon nach 6 Tagen auftrat [152]. In einer vergleichenden Studie hatten die Kinder mit PICC-Anlage in der V. femoralis eine höhere Inzidenz und Inzidenzrate von CABSI (22,5 % vs. 12,2 %, $p=0,002$; IR = 10,9 vs. 6,8 pro 1000 Anwendungstage, $p=0,012$). Das erhöhte Risiko der CABSI bei Anlage in der V. femoralis erwies sich auch in der multivariaten Analyse als signifikant [153, 154].

Bei Patienten mit unzureichender intestinaler Resorptionskapazität (z. B. nach Darmteilresektion bei nekrotisierender Enterokolitis, intestinal failure) haben sich PICCs und im Verlauf Broviac-Ka-

theter [155] zur parenteralen Ernährung bewährt. Die Ergebnisse dieser Patienten (mit getunneltem Broviac-Katheter) sind jedoch nicht mit anderen neonatologischen Patientengruppen vergleichbar [156].

Letztendlich sind für die Auswahl des Anlageorts eines PICC im klinischen Alltag die Verfügbarkeit geeigneter Venen und die praktische Erfahrung auf Seiten der anlegenden Ärzte maßgeblich.

Die Kommission empfiehlt

- Nach dem 5.–7. Anwendungstag sollte aus infektionspräventiven Gründen erwogen werden, einen NVK – bei weiterhin gegebener Indikation für einen zentralen Gefäßkatheter – durch einen PICC zu ersetzen (Kat. II).
- Ein routinemäßiger Wechsel von PICCs, ZVKs oder PVKs aus Gründen der Infektionsprävention wird bei Frühgeborenen nicht empfohlen [143, 157] (Kat. II).
- Jede Anwendung eines Gefäßkatheters ist von einer medizinisch begründeten und ärztlich angeordneten Indikation abhängig, die in den Patientenakten dokumentiert werden soll. Nicht mehr benötigte Gefäßkatheter sind umgehend zu entfernen [144–146, 148]. Die Prüfung der Frage, ob ein Gefäßkatheter noch benötigt wird, sollte in die tägliche Visitenroutine integriert werden (Kat. IB).

2.8. Känguruhen bei Frühgeborenen mit zentralem Venenkatheter

Die Frage, ob und unter welchen Rahmenbedingungen bei einer Kolonisation des Kindes oder der Mutter mit multiresistenten Erregern ein Känguruhen stattfinden kann, wird in der Monographie der Arbeitsgruppe Neonatologische Intensivmedizin der KRINKO diskutiert [11].

Die Kommission stellt fest

- Aus infektionspräventiver Sicht ist das Känguruhen bei Frühgeborenem mit liegendem PICC oder NVK (stabiles Kind mit angemessenen Vorsichtsmaßnahmen bei der Umlagerung des Kindes zum Schutz vor einer Dislokation des Katheters) vertretbar.

2.9. Periphervenöse Punktionen bei Patienten mit peripher eingeführtem zentralem Venenkatheter

Venenpunktionen erhöhen das Risiko von CABSIs bei Frühgeborenen mit PICC, wenn der Patient zum Zeitpunkt der Venenpunktion keine systemische Antibiotikatherapie erhält. Dies konnte in einer retrospektiven Studie gezeigt werden [158]. Das Risiko für eine CABSIs (nahezu ausschließlich CoNS) war um das 12-fache erhöht, wenn bei dem Patienten 6 oder mehr Venenpunktionen durchgeführt wurden (OR = 11,94; $p < 0,001$) und erhöhte sich um 16 % pro Venenpunktion (OR = 1,14; $p = 0,003$).

Die Kommission empfiehlt

- Die Anzahl periphervenöser Venenpunktionen bei Frühgeborenen ist nicht nur wegen des „minimal handling“ sondern auch aus infektionspräventiven Gründen auf das unbedingt erforderliche Mindestmaß zu reduzieren (Kat. II).

2.10. Erhaltungspflege

2.10.1. Verband, Verbandswechsel, Antisepsis der Eintrittsstelle

Chlorhexidin-freisetzende Verbände¹³ sind bei sehr unreifen Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen mit dem Risiko schwerwiegender lokaler Hautreaktionen assoziiert und daher kontraindiziert [116]. Daten zu silberhaltigen Wundauflagen an der Eintrittsstelle eines PICC bei Frühgeborenen deuten auf einen infektionspräventiven Effekt hin, sie sind jedoch aufgrund der kleinen bislang publizierten Fallzahl ($n = 25$) noch nicht aussagekräftig [159, 160]. Außerdem wurde eine systemische Resorption von Silberionen nachgewiesen (der höchste Wert lag bei 103 ng/ml, nach Informationen der Autoren dieser Studie weit unter einer toxischen Exposition über 1000 ng/ml). Ein Nachteil solcher Verbände ist, dass die Eintrittsstelle nicht mehr durch den Verband hindurch inspiziert werden kann. Hill et al. fanden in ihrer Pilotstudie eine

¹³ „Verband“ meint hier das Pflaster unmittelbar über der Eintrittsstelle des Gefäßkatheters.

gute Verträglichkeit der silberimprägnierten Auflage, jedoch keinen Einfluss auf die Inzidenz und das Erregerspektrum von CABSIs [161].

Bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen sind transparente Folienverbände (zumindest mit einer transparenten semipermeablen Folie im Bereich der Kathetereintrittsstelle) von Vorteil, weil sie eine Inspektion der Kathetereintrittsstelle zulassen und seltener gewechselt werden müssen. Der Pflasterverband muss im Bereich der Eintrittsstelle bei Anlage steril sein. Jeder durchfeuchtete, verschmutzte oder nicht mehr sich haftende Verband ist zeitnah zu erneuern (bewährte klinische Praxis). Beim Verbandswechsel ist die aseptische no-touch Technik anzuwenden [162, 163].

Die Kommission empfiehlt

- Bei jedem Verbandswechsel sollte die Haut um die Katheterinsertionsstelle ggf. mit steriler Kochsalzlösung (steriler Tupfer) gereinigt und mit einem Hautantiseptikum (siehe Abschnitt Hautantiseptik) unter Einhaltung der Einwirkzeit behandelt werden (Evidenz aus Präventionsbündeln; Kat. IB).
- Bei jeder direkten Manipulation an der Kathetereintrittsstelle sollten zusätzlich zur Händedesinfektion sterile Handschuhe getragen werden (Evidenz aus Präventionsbündeln; Kat. IB).

2.10.2. Manipulation und Antisepsis an Hubs und Zuspritzstellen

Die Desinfektion von Katheterhubs und Zuspritzstellen (Dreiwegehähnen, Konnektionsventilen) erfolgt in der Regel als Wischdesinfektion, z. B. mit einem Alkoholtuch. Hierbei besteht das Problem, dass die innere Oberfläche des Konus durch eine solche Wischdesinfektion nicht erreicht wird. Dies spricht für eine Sprühdessinfektion, bei der Reste des Hautantiseptikums nach der Einwirkzeit aus dem Konus herausgeschüttelt werden.

Da dies im Inkubator nicht zu empfehlen ist (Schutz vor einer kutanen und inhalativen Exposition des Kindes), würde sich im Inkubator der Einsatz von desinfizierbaren nadelfreien Konnektionsventilen anbieten [164–166]. Diese Option

wurde jedoch in der Arbeitsgruppe Neonatologische Intensivmedizin der KRINKO kontrovers diskutiert, weil die (nicht durch einen Verschlussstopfen steril abgedeckte) Membran eines im Inkubator gelegenen NFC mit hoher Wahrscheinlichkeit mit Bakterien in hoher Koloniezahl besiedelt wird. Bei unzureichender Compliance des Behandlungsteams mit dem Standard zur Wischdesinfektion von NFCs erhöht sich damit die Wahrscheinlichkeit eines Eintrags von Bakterien in das innere Lumen des Gefäßkatheters [167, 168]. Isopropanol-freisetzende Verschlusskappen auf dem NFC sind in diesem Kontext ebenfalls keine Lösung, weil sie nach Beobachtungen einer französischen Arbeitsgruppe die Integrität von NFCs beeinträchtigen können und es bei Injektionen über das NFC zu einem Eintrag von Isopropylalkohol in die Blutbahn kam [169]. Dies war nach einer Wischdesinfektion des NFC mit einem Alkoholtuch nicht der Fall.

Die Kommission empfiehlt

- Vor jeder Manipulation an Hubs, Dreiwegehähnen und NFCs soll eine hygienische Händedesinfektion durchgeführt werden (Kat. IA).
- Verschlussstopfen müssen immer steril sein und dürfen nicht wiederverwendet werden (Kat. IV).
- Der hygienische Umgang mit Hubs, Dreiwegehähnen und NFCs sollte in einem Standard zur Erhaltungspflege von Gefäßkathetern festgelegt werden (Evidenz aus Präventionsbündelstudien; Kat. IB).
- Im Inkubator sollte die Verbindungsstelle des Infusionssystems mit dem Katheterhub mit einer sterilen Kompresse umwickelt und so vor externer Kontamination geschützt werden [170] (Kat. II).
- Vor jeder Manipulation an einem Katheterhub, einem Dreiwegehahn oder einem NFC sollte eine Wischdesinfektion des Device mit einem Alkoholtuch erfolgen [86, 171–174] (Evidenz aus Präventionsbündelstudien; Kat. IB).
- Die Materialverträglichkeit des dabei verwendeten Antiseptikums ist mit dem Hersteller des Medizinprodukts abzuklären (Kat. IV).

2.10.3. Nadelfreie Konnektionsventile und geschlossene Systeme

Es gibt bisher lediglich eine Studie, die einen infektionspräventiven Effekt von NFCs bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen außerhalb von Präventionsbündeln darstellt [175]. In dieser Studie wurden 60 Frühgeborene einer NICU in Indonesien prospektiv randomisiert. Der Einsatz von split-septum-NFCs an allen Zuspritz-/Konnektionsstellen reduzierte das Risiko einer CABSIs innerhalb des Beobachtungsintervalls von 14 Tagen (RR=0,095; CI₉₅=0,011–0,85; p=0,026). Die CABSIs-Rate war jedoch in der Kontrollgruppe mit 26,7% (vs. 3,3% in der split-septum-NFC-Gruppe) sehr hoch und das Erregerspektrum unterschied sich von dem anderer NICUs (z. B. hoher Anteil von *Acinetobacter baumannii*). Insofern sind diese Ergebnisse nicht auf NICUs in Deutschland übertragbar.

Die Umstellung von einem offenen (Dreiwegehähne) auf ein komplexes „geschlossenes“ Infusionssystem führte in der retrospektiven Studie von Aly et al. ebenfalls zu einer signifikanten Senkung der CABSIs-Rate (536 VLBW-Frühgeborene; offene Systeme n=169 Kinder, geschlossene Systeme n=367 Kinder; Abnahme der CABSIs-Inzidenz von 25,4% auf 2,2%; Inzidenzrate 15,2 vs. 2,1/1000 Anwendungstage) [176]. In dieser Studie wurden keine NFCs eingesetzt.

Die Kommission empfiehlt

- Bei Verwendung von NFC an Hubs oder Dreiwegehähnen sollten Modelle gewählt werden, für die eine praktikable Methode der Desinfektion vor jeder Nutzung des Ventils durch valide Gutachten oder unabhängige Studien belegt ist (Kat. II).
- Bei Neueinführung eines NFCs muss eine sorgfältige Schulung aller Anwender in Bezug auf die korrekte Handhabung erfolgen [84] (Kat. IV).

2.10.4. Systemwechsel

Die Kommission empfiehlt

- den Katheterhub eines zentralen Katheters vor Kontamination zu schützen und unnötige Diskonnektionen

des Infusionssystems vom Katheterhub durch eine vorausschauende Planung unbedingt zu vermeiden (Kat. II).

- den Systemwechsel wenn möglich von zwei gut ausgebildeten Fachkräften durchführen zu lassen (Vier-Augen-Prinzip) [176] (Kat. II).
- beim Systemwechsel sterile Handschuhe und einen Mund-Nasenschutz zu tragen [176, 177] (Evidenz aus Präventionsbündelstudien; Kat. IB).
- bei jedem Systemwechsel eine Desinfektion des Katheterhubs/der Verbindungsstelle zwischen Gefäßkatheter und Infusionssystem vorzunehmen [86] (Evidenz aus Präventionsbündelstudien; Kat. IB).

2.10.5. Systemwechselintervall, ruhende zentrale Venenkatheter

Ob es aus infektionspräventiven Gründen von Vorteil ist, einen nicht genutzten ZVK-Schenkel zu blocken (mit steriler Kochsalzlösung, Heparin oder einer antimikrobiell wirksamen Blocklösung) oder über eine Infusion mit der erforderlichen Mindestlaufrate offen zu halten, ist eine ungelöste Frage. Im Unterschied zu den Infusionsspritzen¹⁴ (siehe Spritzenpumpen) gelten dabei Dreiwegehähne und nadelfreie Konnektionsventile als Bestandteile des Infusionssystems und sollten im Regelfall gemeinsam mit diesem gewechselt werden.

Die Kommission empfiehlt

- Infusionssysteme, über die keine Lipidlösungen, Blut oder Blutprodukte verabreicht werden, nicht häufiger als alle 96 Stunden zu wechseln [178, 179] (Kat. II).
- Infusionssysteme, über die Lipidlösungen verabreicht werden, mindestens alle 24 Stunden zu wechseln¹⁵ (Kat. IB, siehe auch Fachinformationen der Hersteller).
- Bei kontinuierlicher Verabreichung von lipidhaltigen Arzneimitteln sind

¹⁴ Wechsel alle 24 Stunden oder häufiger (siehe Fachinformation des applizierten Arzneimittels).

¹⁵ Lipidhaltige Infusionen sollen 12 Stunden (reine Lipidlösungen) bis maximal 24 Stunden (lipidhaltige Mischinfusionen) nach Anbruch verworfen werden.

die Angaben zur maximalen Infusionszeit in der Fachinformation der Fertigarzneimittel maßgeblich (Kat. IV).

- Infusionssysteme, über die Blutprodukte verabreicht werden, laut einer Transfusionsrichtlinie der Bundesärztekammer nach 6 Stunden zu wechseln [180].
- Bei Verdacht auf eine CRBSI sollte das gesamte Infusionssystem gewechselt werden (bewährte klinische Praxis).

2.10.6. Bakterienfilter

Bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen sollten unabhängig von Aspekten der Infektionsprävention partikelfiltrierende Systeme (mit 0,2 µm Filtermembran für wässrige Lösungen; 1,2 µm Filtermembran für Lipidhaltige Lösungen) im Infusionssystem eingesetzt werden (Effekte: Luftabscheidung, geringere systemische inflammatorische Reaktion, vermindertes Risiko pulmonal-vaskulärer Granulome) [181, 182].

Die Kommission stellt fest

- Unabhängig von den im Text aufgeführten nachvollziehbaren Gründen für eine Partikelfiltrierung fehlt für einen routinemäßigen Einsatz von 0,2 µm Filtern (Bakterienfiltern) im Infusionssystem zur Prävention von CABSIs bei intensivmedizinischen Früh- und Neugeborenen bis heute die Evidenz [179, 183].

2.10.7. Heparinzusatz zu Spüllösungen bei zentralvenösen Gefäßkathetern

Es gibt eine Assoziation zwischen Gefäßkatheter-assoziierten Thrombosen und CABSIs. Eine Hypothese ist, dass bestimmte Erreger (z. B. CoNS) den Thrombus am Katheter besiedeln und nachfolgend eine BSI auslösen [184]. Daher wird Infusionslösungen, die über einen NVK, PICC oder einen ZVK laufen, in der klinischen Praxis oft Heparin zugesetzt. In Bezug auf die Infektionsprophylaxe durch Heparinzusatz zur parenteralen Ernährung liegt eine monozentrische, randomisierte Studie vor (HILLTOP-Studie) [185]. Der Heparinzusatz (0,5 IU/ml) war mit einer Reduktion des Infektionsrisikos assoziiert (RR = 0,57; CI₉₅ = 0,32–0,98; NNT = 9).

Die Kommission stellt fest

- Die vorliegenden Hinweise sind zurzeit im Hinblick auf einen infektionspräventiven Nutzen noch nicht ausreichend für eine generelle Empfehlung, Infusionslösungen (NVK, PICC, ZVK) bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen Heparin zuzusetzen, auch wenn eine prospektiv randomisierte monozentrische Studie einen solchen infektionspräventiven Effekt nahelegt.

2.10.8. Antibiotikaprophylaxe bei liegendem peripher eingeführtem zentralem Venenkatheter

Die bislang vorliegenden Studien sind methodisch limitiert [186–188] und belegen den Nutzen einer prophylaktischen Antibiotikagabe (zur Prävention von CABSIs bei Früh- und Neugeborenen mit PICC oder NVK) nicht hinreichend; vor allem kann das Risiko einer Selektion Glykopeptid-resistenter Erreger nicht sicher angegeben werden [189–191].

Die Kommission empfiehlt

- keine systemische Antibiotikaprophylaxe und keine antibiotischen Blocklösungen zur Prävention von CABSIs bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen (Kat. II).

Einige Studien zeigen ein erhöhtes Risiko für BSI nach Entfernung eines PICC, wenn dies nicht unter einer systemischen antibiotischen Therapie/Prophylaxe geschieht [192–195]. Einige Autoren plädieren für eine prophylaktische Einmalgabe von Vancomycin 2 Stunden vor der Entfernung eines PICC [194]. In einer niederländischen Studie wurden hierzu (wahrscheinlich vor dem Hintergrund des lokalen Resistenzprofils von CoNS in dieser NICU) 2 Einzelgaben Cefazolin verabreicht [193]. Die vorliegenden Hinweise sind zurzeit in Hinblick auf einen infektionspräventiven Nutzen noch nicht ausreichend für eine generelle Empfehlung zur Antibiotikaprophylaxe bei Entfernung eines PICC.

Die Kommission empfiehlt

- keine systemische Antibiotikaprophylaxe bei Entfernung eines PICC (Kat. II).

2.11. Antibiotisch oder antiseptisch imprägnierte Gefäßkatheter

Für die Neonatologie stehen Silber-Zeolith-imprägnierte Nabelvenenkatheter (AgION Technology) und Rifampicin-/Miconazol-imprägnierte Gefäßkatheter zur Verfügung. Eine Studie mit 90 Frühgeborenen (Gestationsalter < 30 Schwangerschaftswochen) untersuchte den Einfluss der AgION-Technologie bei NVK [196]. Nach Angaben des Herstellers belegen *in vitro* Untersuchungen eine antimikrobielle Aktivität, die bis zu 360 Tage anhält. Die Inzidenz von CABSIs war in der AgION-Gruppe niedriger (2 % vs. 22 %). Die Inzidenzrate von CABSIs lag in der AgION-Gruppe bei 2,1 und in der Kontrollgruppe bei 25,8/1000 Anwendungstage, was außerordentlich hoch ist ($p < 0,001$). Lokale Unverträglichkeiten oder klinische Zeichen einer unerwünschten systemischen Silberexposition wurden nicht beobachtet. Es wurden jedoch keine Kontrollen der Silberkonzentration in Plasma oder Urin durchgeführt. Ein weiterer Kritikpunkt betrifft die möglicherweise reduzierte Sensitivität von semiquantitativen Kulturen der Katheterspitze (Maki-Methode), wenn es sich um antimikrobiell imprägnierte Katheter handelt.

Im Unterschied zu pädiatrischen Intensivpatienten [197, 198] gibt es bisher keine prospektiv randomisierte Studie zum Einsatz von Minocyclin/Rifampicin-imprägnierten Gefäßkathetern bei Neonaten.

In Abstractform publiziert sind zwei Untersuchungen zum Einsatz von Rifampicin/Miconazol-imprägnierten Gefäßkathetern [199, 200]. Die erste [200] war eine bizenrische, randomisierte und kontrollierte Beobachtungsstudie, in die insgesamt 83 Katheterverläufe eingeschlossen wurden (43 Kontrollkatheter vs. 40 Rifampicin/Miconazol-imprägnierte Gefäßkatheter). Eine CABSIs trat bei 7,1 % der Kontrollkatheter und bei keinem der Verumkatheter auf ($p = 0,24$). Diese Daten können nach Einschätzung der Autoren für eine Fallzahlkalkulation für eine größer angelegte Untersuchung verwendet werden. Bei einer medianen IR für CABSIs von 5,17 (ELBW-Frühgeborene) bzw. 2,75 (VLBW-Frühgeborene)

ne) pro 1000 Anwendungstage (NEO-KISS-Daten) ist eine solche Fragestellung nur in einem multizentrischen Konzept mit angemessener Fallzahl zu beantworten.

Die Kommission stellt fest

- Zurzeit kann der Nutzen antimikrobiell imprägnierter Gefäßkatheter bei intensivmedizinischen Früh- und Neugeborenen noch nicht abschließend beurteilt werden, auch wenn es erste günstige Ergebnisse für Silber-Zeolith-imprägnierte Nabelvenenkatheter (AgION-Technology) gibt.
- Die Entwicklung von Minocyclin/Rifampicin-imprägnierten Gefäßkathetern für Frühgeborene und deren Erprobung in einer multizentrischen randomisierten Studie erscheint u. a. vor dem Hintergrund der vorliegenden Evidenz bei pädiatrischen Intensivpatienten sinnvoll.
- Auch der Einsatz von Rifampicin/Miconazol-imprägnierten Gefäßkathetern bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen sollte im Hinblick auf einen infektionspräventiven Nutzen weiter untersucht werden.

2.12. Nabelarterienkatheter

Für den NAK werden in der Literatur hohe Besiedlungsraten (40–55 %) angegeben, wobei die Inzidenz von NAK-assoziierten Infektionen 5–6 % beträgt. Hauptrisikofaktoren für mit NAK-assoziierten BSIs sind ein niedriges Geburtsgewicht, eine länger andauernde Antibiotika-Behandlung und die Liegedauer des NAK [201]. Das Kathetermaterial hat beim NAK keine spezielle Relevanz für die Inzidenz von CABSI [202]. Zum Nutzen spezieller Barrieremaßnahmen bei Anlage eines NAK gibt es keine Daten.

Die Kommission empfiehlt

- für die Anlage eines NVK und eines NAK (meist in einem Arbeitsgang unmittelbar nach der Geburt) maximale Barrieremaßnahmen (Kat. II).
- die Indikation zur Anlage (zur weiteren Nutzung) eines NAK durch erfahrene Neonatologen zu stellen und täglich zu reevaluieren [203] (Kat. II).

2.13. Rekonstitution und Zubereitung von Arzneimitteln und Infusionslösungen auf der neonatologischen Intensivstation

Vorbemerkung

Die KRINKO äußert sich im Rahmen ihres Auftrags nach § 23 IfSG zu diesem Thema ausschließlich fachlich aus der Perspektive der Infektionsprävention mit dem Ziel einer Vermeidung nosokomialer Infektionen. Die Geltung von arzneimittelrechtlichen Vorgaben einschließlich der gesetzlich vorgegebenen Zuständigkeiten und Verantwortungen im Rahmen ihrer Umsetzung insbesondere der Abläufe bei der Arzneimittelvigilanz und -überwachung bleiben hiervon unberührt.

Die Ziele der Maßnahmen im Arzneimittelrecht wie im Infektionsschutzrecht sind, unter Beachtung der Zulassung die einwandfreie Qualität der Arzneimittel zu erhalten und insbesondere sicherzustellen, dass vermeidbare Risiken minimiert werden. Dazu gehört auch das Risiko von nosokomialen Infektionen, die von kontaminierten Parenteralia ausgehen. Der besondere Versorgungsbedarf auf der neonatologischen Station erfordert vielfach die Zubereitung komplexer Infusionslösungen, jedoch können Infektionsrisiken, die mit einer nicht hinreichend kundigen und sorgfältigen Handhabung verbunden sein können, gerade diese besonders vulnerable Patientengruppe empfindlich treffen.

Die Instrumente, die das europäische und deutsche Arzneimittelrecht hierfür vorsehen, enthalten organisatorisch-technische Regelungen und Hinweise auf Schnittstellen für die Abgrenzung von Aufgaben- und Verantwortungsbereichen, z. B. zwischen Krankenhausapotheken und Stationen, von denen die vorgefundene Art der Organisation und Ausstattung bis heute in vielen Kliniken in Deutschland abweicht. Der besondere intensivmedizinische Versorgungsbedarf auf neonatologischen Stationen muss jedoch in jedem Fall rund um die Uhr erfüllt werden.

Die Empfehlungen der KRINKO verstehen sich unter Berücksichtigung dieser Situation als praxisgerechte Hilfestellung, wie die o. g. Ziele ohne inhaltliche Abstriche auch unter solchen Bedingungen be-

darfsgerecht und risikovermeidend erreicht werden können; sie sind in diesem Sinne aus infektionspräventiver Sicht als Mindestanforderungen zu verstehen.

Das Risiko der mikrobiellen Kontamination von parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln und Infusionslösungen¹⁶, die von medizinischem Personal rekonstituiert oder zubereitet werden [204–206], ist abhängig vom Aufwand der hierbei eingesetzten Hygienemaßnahmen und der Umgebung, in der diese Zubereitung stattfindet [207–210]. Es wird daher empfohlen, eine Risikobewertung für Rekonstitution und Zubereitung von Parenteralia auf der Station durchzuführen, um unter Berücksichtigung der relevantesten Risikofaktoren die notwendigen Rahmenbedingungen festzulegen [211]. In dieser Empfehlung werden diese Begriffe wie im Folgenden dargestellt verwendet:

- „Rekonstitution“ meint die Überführung von Parenteralia in ihre anwendungsfähige Form unmittelbar vor der Anwendung entsprechend den Angaben in der Gebrauchsinformation oder Fachinformation der eingesetzten Fertigarzneimittel [211, 212]. Diese Handhabungen werden üblicherweise von hierzu qualifiziertem Pflegepersonal oder von Ärzten durchgeführt.
- „Zubereitung“ (oder „Herstellung“) hingegen bezieht sich auf Parenteralia, bei denen die vor der Applikation durchzuführenden Handhabungen über die Angaben in der Gebrauchsinformation der eingesetzten Fertigarzneimittel deutlich hinausgehen, und für die pharmazeutisches Fachwissen¹⁷ und spezielle Räumlichkeiten erforderlich sind [209, 212]. Die „Gute Zubereitungspraxis“ beschreibt die anerkannten pharmazeutischen Regeln der Herstellung von Arzneimitteln außerhalb der Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 1 AMG [208, 209, 211].

¹⁶ Im Kontext dieser Empfehlung geht es um Arzneimittel und Infusionslösungen, die über Gefäßkatheter verabreicht werden.

¹⁷ Hierunter fällt auch das pharmazeutische Fachwissen, das auf Seiten des medizinischen Personals bei der Zubereitung einer Mischinfusion auf der Station erforderlich ist.

Bei auf der Station von geschultem medizinischen Personal rekonstituierten oder zubereiteten Arzneimitteln müssen diese unmittelbar (das heißt innerhalb einer Stunde) mit dem Gefäßkatheter des Patienten verbunden werden (= Beginn der Verabreichung) [213, 214]. Im Unterschied dazu kann (und muss) ein Apotheker unter Beachtung der physikalisch-chemischen und mikrobiologischen Stabilität die Haltbarkeit eines unter seiner Aufsicht zubereiteten Arzneimittels (auch einer Mischinfusion) festlegen, wenn das Arzneimittel nicht unmittelbar zur Anwendung kommt.

Vonberg und Gastmeier haben in einem Review aus dem Jahr 2007 darauf hingewiesen, dass zahlreiche nosokomiale Ausbrüche von Blutstrominfektionen auf die mikrobielle Kontamination von Injektions- oder Infusionslösungen zurückgeführt werden können [215]. Bei einer Zubereitung in der Apotheke kommt es im Vergleich zur Zubereitung auf der Station signifikant seltener zu einer bakteriellen Kontamination [207, 208]. Es sind auch Ausbrüche aufgrund der Kontamination von industriell hergestellten Parenteralia bekannt [216, 217]. In 13,8 % der von Vonberg und Gastmeier referierten Ausbrüche [215] waren lipidhaltige Arzneimittel und Infusionslösungen (z. B. Mischinfusionslösungen zur parenteralen Ernährung oder Propofol) involviert mit einer Mortalität von 22,6 %.

Die KRINKO hat wichtige Aspekte dieses Problems (siehe aseptische Vorgehensweise) bereits in zwei vorherigen Empfehlungen besprochen [18, 20]. Die Arbeitsgruppe Neonatologische Intensivmedizin der KRINKO hat 2007 einen „Arbeitsraum zur aseptischen Zubereitung von Medikamenten auf Station mit Werkbank entsprechend der LAF DIN 12980 Typ H“ empfohlen [13]. Damals hatte die Arbeitsgruppe eine gänzlich unregelmäßige Zubereitung von Hochrisikoinfusionen auf den NICUs vor Augen (irgendwo in den Krankenzimmern, unterbrochen durch Alarme und andere Tätigkeiten). Heute ist dieses Konzept u. a. durch die im Detail definierten Vorgaben der Rahmenbedingungen zur aseptischen Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia in Reinräumen überholt [209].

Die planbare Rekonstitution oder Zubereitung von Parenteralia mit hohem Risiko für eine exponentielle Vermehrung von Krankheitserregern nach Kontamination soll zum Schutz der Patienten bevorzugt in der Krankenhausapotheke und nur bei geringem Risiko unter aseptischen Kautelen auf der Station erfolgen [211, 212]. Ein erhöhtes Risiko liegt vor, wenn die Zubereitungsschritte komplex sind (z. B. manuelles Mischen zahlreicher Einzelkomponenten für eine individualisierte parenterale Ernährung), das Arzneimittel ein Hochrisikoarzneimittel darstellt (wie lipidhaltige Infusionslösungen, zytotoxische Arzneistoffe) oder die Zubereitung in speziellen Räumlichkeiten (Reinräume) mit spezieller Ausstattung (Raumlufttechnik, Sicherheitswerkbanken) erfolgen muss und hierzu eine spezifische Ausbildung und ein umfassendes Training des Personals erforderlich sind [209, 212].

Ein wichtiges Beispiel für die präferentielle Zubereitung in der Apotheke sind patientenindividuell rezeptierte komplexe Mischinfusionslösungen für die parenterale Ernährung.¹⁸ Diese soll im planbaren Regelfall von pharmazeutischem Personal in der zuständigen (Krankenhaus-)Apotheke durchgeführt werden. Die Zubereitung in der Apotheke muss den nationalen [209, 218] und internationalen pharmazeutischen Regelwerken entsprechen [212, 219].

Lipidhaltige Lösungen zur parenteralen Substitution von Lipiden und Applikation von lipidhaltigen Arzneimitteln (z. B. Propofol-Dauerinfusion oder AmBisome®) werden aus der Perspektive der Infektionsprävention ebenfalls als Hochrisikoarzneimittel bewertet. In der klinischen Akutversorgung kann es erforderlich sein, solche Arzneimittel auf der Station zu rekonstituieren, wenn die Klinikapotheke nicht mit den oben beschriebenen Voraussetzungen zur aseptischen Zubereitung applikationsfertiger Parenteralia zur Verfügung steht [209]. Dies soll jedoch die (medizinisch begründete) Ausnahme und nicht die Regel sein.

¹⁸ Da für erwachsene Patienten mit einem Körpergewicht über 40 kg fertig konfektionierte parenterale Ernährungslösungen kommerziell erhältlich sind, ist dies vor allem ein Problem in pädiatrischen/neonatologischen Kliniken.

In der stationären Neonatologie und Pädiatrie ist die nicht sachgerechte „multidose“ Nutzung von Gebinden, die vom Hersteller zum einmaligen Gebrauch deklariert sind, ein erhebliches Problem (Teilentnahmen aus der gleichen Ampulle für mehrere Patienten) [18]. Damit wird gegen die bei der Zulassung maßgeblichen Vorgaben der Fachinformationen verstoßen („Jede Durchstechflasche ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt“) und die wichtige infektionspräventive Regel „Pro Patient eine Ampulle/Spritze statt eine Ampulle/Spritze für mehrere Patienten“ unterlaufen. Das Aufstellen einer laminar airflow Werkbank in einem separaten Raum der Station löst dieses Problem nicht. Die Portionierung von Arzneimitteln für mehrere Patienten ist nur als Herstellung unter Reinraumbedingungen in der Apotheke [209, 218] zulässig. Die nicht bestimmungsgemäße „multidose“ Nutzung von Gebinden, die vom Hersteller zum einmaligen Gebrauch deklariert sind, verstößt gegen das Arzneimittelrecht.

Die Kommission empfiehlt

- basierend auf einer Risikobewertung die Rahmenbedingungen, unter denen auf einer neonatologischen Intensivstation die Rekonstitution und Zubereitung von parenteral applizierten Arzneimitteln und Infusionslösungen stattfindet, gemeinsam mit dem Hygienefachpersonal und dem Krankenhausapotheker in einem Hygienestandard verbindlich festzulegen (Kat. IV).
- patientenindividuelle Mischinfusionen mit hohem Risiko (v. a. individualisierte Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung) *grundsätzlich* unter qualitätskontrollierten Reinraumbedingungen in der Apotheke zuzubereiten, wenn es sich dabei um eine planbare ärztliche Verordnung handelt (Kat. IV). In der Akutversorgung schwerkranker Patienten kann es erforderlich sein, solche Mischinfusionen zu einem Zeitpunkt zu verordnen und auf der Station zuzubereiten, der keine Zubereitung in einem Reinraum in der Apotheke zulässt. Dies sollte jedoch die Ausnahme sein und nicht die Regel.

- vor jeder aseptischen Tätigkeit eine hygienische Händedesinfektion durchzuführen (Kat. IA).
 - dass es unmittelbar dort, wo die Rekonstitution und Zubereitung von intravenösen Arzneimitteln/Infusionslösungen stattfindet, es einen fest installierten leicht erreichbaren Spender für das Händedesinfektionsmittel geben soll (Kat. IB).
 - den Arbeitsgang der patientenbezogenen Rekonstitution und Zubereitung der Arzneimittel/Infusionslösungen nicht durch andere Tätigkeiten zu unterbrechen (bewährte klinische Praxis).
 - Einzeldosisbehältnisse gemäß ihrer Zulassung ausschließlich patientenbezogen zu verwenden und Reste sofort zu verwerfen (Kat. IV).
 - dass der Raum auf der Station, in dem intravenöse Arzneimittel nach den Vorgaben der Fachinformation¹⁹ rekonstituiert oder Infusionslösungen für Frühgeborene zubereitet werden, dem Standard eines separaten reinen Arbeitsraums entspricht, in dem alle Oberflächen für eine Wischdesinfektion geeignet sind (Kat. IV).
 - dass die Arbeitsfläche, auf der in einem separaten Raum die patientenbezogene Rekonstitution und Zubereitung der parenteralen Arzneimittel stattfindet, vor jedem Arbeitsgang wischdesinfiziert werden soll (Kat. IV).
 - dass während der entsprechenden Tätigkeiten Fenster und Türen geschlossen sind (Kat. IV). Wenn außerhalb dieser Tätigkeit eine Fensterlüftung erfolgt, ist die Ausstattung mit Fliegenschutzgittern obligat (Kat. IV).
 - dass, wenn es in diesem Raum einen Handwaschplatz gibt, dieser weit genug von der Arbeitsfläche entfernt sein oder abgeschirmt werden sollte, damit es nicht durch Spritzwasser zu einer Kontamination von Materialien oder Arbeitsflächen kommen kann [220] (Kat. II).
 - dass die mit solchen Tätigkeiten beauftragten Mitarbeiter der NICU ausnahmslos durch ihren Ausbildungsstand für diese Tätigkeit qualifiziert sind (Kat. IV).
 - dass alle mit solchen Tätigkeiten beauftragten Mitarbeiter nachgewiesenermaßen an einer theoretischen und praktischen Schulung zur korrekten Durchführung des hausinternen Hygienestandards teilgenommen haben (Kat. II). Wer diese Schulungen durchführt, sollte in Abhängigkeit von den personellen Ressourcen vor Ort festgelegt werden; die Zusammenarbeit mit Fachapothekern/pharmazeutischem Fachpersonal und dem Hygienefachpersonal ist dabei zu empfehlen (bewährte klinische Praxis).
 - dass das Hygienefachpersonal bei systematischen Begehungen der NICU und darüber hinaus regelmäßig bei den Hygienevisiten auf der NICU²⁰ die Einhaltung des vereinbarten Hygienestandards überprüft (Kat. II).
- Die Kommission stellt fest**
- Ein Reinraum zur Zubereitung von Arzneimitteln oder Infusionslösungen mit hohem Risiko kann auch vor Ort (in der Klinik) eingerichtet und betrieben werden. Allerdings muss er dann baulich-funktionell, organisatorisch und in Bezug auf die Qualifikation des Personals allen Vorgaben für die Zubereitung von Parenteralia in einer Apotheke entsprechen (Kat. IV). Die verantwortliche Person für die Zubereitung von Parenteralia während des bestimmungsgemäßen Betriebs dieses Reinraumes soll bevorzugt der zuständige Apotheker sein [209] (Kat. IV).

2.14. Personalausstattung

Die KRINKO kann zuständigkeitshalber keine Empfehlung zur Personalausstattung von Intensivpflegeeinheiten aus-

sprechen. Hierzu wird auf die Empfehlung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin und weiterer Fachgesellschaften [221, 222] und auf die aktuellen Guidelines der British Association of Perinatal Medicine verwiesen [223]. Vorgaben zur Personalausstattung ergeben sich des Weiteren aus der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen [224].

Die Kommission empfiehlt

- Die Personalausstattung der NICU (Patienten-zu-Pflegepersonal-Ratio und Anzahl von Fachärzten) sollte so ausgelegt sein, dass infektionspräventive Standards bei allen Patienten konsequent umgesetzt werden können [27, 74, 87, 225–228] (Kat. IB).
- NICUs sollen von einem zuständigen Krankenhaushygieniker und in angemessener Stundenzahl von hierfür ausgebildetem Hygienefachpersonal betreut werden [19] (Kat. IV).

Interessenkonflikt. Diese Empfehlungen wurden ehrenamtlich und ohne Einflussnahme kommerzieller Interessengruppen im Auftrag der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention erarbeitet von Dr. Jürgen Christoph, Prof. Dr. Christof Dame, Priv. Doz. Dr. Christine Geffers, Prof. Dr. Christian Gille, Prof. Dr. Christoph Härtel, Prof. Dr. Irene Krämer, Dr. Matthias Marschal, Prof. Dr. Andreas Müller, Prof. Dr. Arne Simon (Leiter der Arbeitsgruppe) sowie Prof. Dr. Mardjan Arvand und Dr. Vanda Marujo (Univ. Lissabon, Robert Koch-Institut). Die Empfehlung wurde durch die Arbeitsgruppe vorbereitet und nach ausführlicher Diskussion in der Kommission abgestimmt. Das BfArM hat bei der Ausarbeitung der in Kapitel 2.13 getroffenen Aussagen und Empfehlungen durch Auskunft über den Zulassungsstatus sowie den Inhalt der Fachinformation der betroffenen Arzneimittel beigetragen.

Literatur

1. 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(10):1224–1230
2. Cantey JB, Milstone AM (2015) Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol* 42(1):1–16
3. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Fowler VG Jr et al (2007) Mortality and neurodevelopmental outcome after *Staphylococcus aureus* bacteremia in infants. *Pediatr Infect Dis J* 26(12):1159–1161
4. Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM, Garges HP, Steinbach WJ, Clark RH (2004) Mortality

¹⁹ Oft sind aufgrund der kleinen Verarbeitungsvolumen spezielle Schemata der Rekonstitution erforderlich, die mit dem zuständigen Apotheker abgestimmt werden sollen.

²⁰ Damit ist die Präsenz der Hygienefachkraft auf der NICU gemeint, z.B. im Rahmen der Datenerhebung für die NEO-KISS-Surveillance oder unabhängig davon zur Supervision des und zum Austausch mit dem Behandlungsteam(s).



following blood culture in premature infants: increased with Gram-negative bacteremia and candidemia, but not Gram-positive bacteremia. *J Perinatol* 24(3):175–180

5. Verstraete EH, Mahieu L, De Coen K, Vogelaers D, Blot S (2016) Impact of healthcare-associated sepsis on mortality in critically ill infants. *Eur J Pediatr* 175(7):943–952

6. Hysong SJ, Teal CR, Khan MJ, Haidet P (2012) Improving quality of care through improved audit and feedback. *Implement Sci* 7:45

7. Hyun DY, Hersh AL, Namtu K et al (2013) Antimicrobial stewardship in pediatrics: how every pediatrician can be a steward. *JAMA Pediatr* 167(9):859–866

8. Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL (2015) Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 4(4):e127–e135

9. Cantey JB, Patel SJ (2014) Antimicrobial stewardship in the NICU. *Infect Dis Clin North Am* 28(2):247–261

10. Di Pentima MC, Chan S, Hossain J (2011) Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Pediatrics* 128(6):1062–1070

11. Christoph J, Dame C, Eckmanns T et al (2013) Risikocharakterisierung intensivmedizinisch behandelter Früh- und Neugeborener und Daten zur Ist-Situation in deutschen neonatologischen Intensivpflegestationen 2013. *Epid Bull* 42(Suppl):1–52

12. Härtel C, Simon A, Geffers C et al (2013) Nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen. Umsetzung der KRINKO-Empfehlungen im Deutschen Frühgeborenenetzwerk. *Monatsschr Kinderheilkd* 161(1):27–33

13. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2007) Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. *Bundesgesundheitsbl* 50(10):1265–1303

14. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2016) Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsbl* 59(9):1189–1220

15. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2012) Ergänzende Empfehlung (2011) zur „Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g“ (2007). *Epid Bull* 2:13–15

16. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2013) Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. *Epid Bull* 42:421–433

17. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2012) Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). *Bundesgesundheitsbl* 55(10):1244–1310

18. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2011) Anforderungen an die Hygiene bei Injektionen und Punktionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsbl* 54(9/10):1135–1144

19. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2009) Personelle und organisatorische Voraussetzungen zur Prävention nosokomialer Infektionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. *Bundesgesundheitsbl* 53(9):951–962

20. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2017) Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. Teil 1 – Nichtgetunnelte zentralvenöse Katheter Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsbl* 60(2):171–206

21. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2017) Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. Teil 2 - Periphervenöse Verweilkanülen und arterielle Katheter Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsbl* 60(2):207–215

22. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (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. *Bundesgesundheitsbl* 60(2):216–230

23. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (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. *Bundesgesundheitsbl* 60(2):231–244

24. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2010) Die Kategorien in der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Aktualisierung der Definitionen Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. *Bundesgesundheitsbl* 53(7):754–756

25. Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 17. Juli 2017 (BGBl. I S. 2615) geändert worden ist.

26. 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(2):75–80

27. Leistner R, Thurnagel S, Schwab F, Piening B, Gastmeier P, Geffers C (2013) The impact of staffing on central venous catheter-associated bloodstream infections in preterm neonates - results of nation-wide cohort study in Germany. *Antimicrob Resist Infect Control* 2(1):11

28. Geffers C, Baerwolff S, Schwab F, Gastmeier P (2008) Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. *J Hosp Infect* 68(3):214–221

29. 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(4):395–401

30. Geffers C, Haller S, Heller G, Gortner L, Göpel W, Bühner C (2014) Nosokomiale Infektionen bei Neugeborenen. Wo stehen wir in Deutschland? *Monatsschr Kinderheilkd* 162(5):385–393

31. Schroder C, Schwab F, Behne M et al (2015) Epidemiology of healthcare associated infections in Germany: Nearly 20 years of surveillance. *Int J Med Microbiol* 305(7):799–806

32. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) (2014) KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Modul NEO-KISS. Referenzdaten. Berechnungszeitraum: Januar 2011 bis Dezember 2015. http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/neo/201101_201512_NEOREf.pdf. Zugriffen: 5. März 2018

33. 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(1):24

34. Geffers C, Schwab F, Gastmeier P (2009) Nosokomiale Infektionen bei pädiatrischen Intensivpflegepatienten. Daten aus ITS-KISS. *Hyg Med* 34(9):336–342

35. Wynn JL, Benjamin DK Jr., Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, Smith PB (2012) Very late onset infections in the neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 88(4):217–225

36. Tsai MH, Chu SM, Lee CW et al (2014) Recurrent late-onset sepsis in the neonatal intensive care unit: incidence, clinical characteristics and risk factors. *Clin Microbiol Infect* 20:0928–0935

37. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 136 Abs. 1 SGB V i. V. m. § 135a SGB V über Maßnahmen der Qualitätssicherung für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung in Krankenhäusern / QSKH-RL), zuletzt geändert am: 21. Sept. 2017. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/38/>. Letzte Änderung vom: 21. Sept. 2017

38. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2013) Aspekte der mikrobiologischen Diagnostik im Rahmen der Prävention von nosokomialen Infektionen. *Epid Bull* 19:171–172

39. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2011) Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epid Bull* 36:337–339

40. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2014) Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsbl* 57(6):696–732

41. Simon A, Müller A, Kaiser P et al (2013) The Paed IC Project – Antibiotic Stewardship and Hospital Hygiene to Prevent Infection with Resistant Pathogens. *Klin Padiatr* 225(2):93–95

42. Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), Infectious Diseases Society of America

- (IDSA), Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) (2012) Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 33(4):322–327
43. Newland JG, Banerjee R, Gerber JS, Hersh AL, Steinke L, Weissman SJ (2012) Antimicrobial stewardship in pediatric care: strategies and future directions. *Pharmacotherapy* 32(8):735–743
44. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB (2012) Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 39(1):61–68
45. Dien Bard J, McElvania, TeKippe E (2016) Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. *J Clin Microbiol* 54(6):1418–1424
46. Sarkar S, Bhagat I, DeCristofaro JD, Wiswell TE, Spitzer AR (2006) A study of the role of multiple site blood cultures in the evaluation of neonatal sepsis. *J Perinatol* 26(1):18–22
47. McLaughlin LM, Inglis GD, Hoellering AB, Davies MW (2013) Relationship between blood culture collection method and proportion of contaminated cultures in neonates. *J Paediatr Child Health* 49(2):105–108
48. Ponnusamy V, Venkatesh V, Curley A et al (2012) Segmental percutaneous central venous line cultures for diagnosis of catheter-related sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 97(4):F273–F278
49. Guerti K, Ieven M, Mahieu L (2007) Diagnosis of catheter-related bloodstream infection in neonates: a study on the value of differential time to positivity of paired blood cultures. *Pediatr Crit Care Med* 8(5):470–475
50. Healy CM, Baker CJ, Palazzi DL, Campbell JR, Edwards MS (2013) Distinguishing true coagulase-negative Staphylococcus infections from contaminants in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 33(1):52–58
51. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP (1996) Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* 129(2):275–278
52. Jawaheer G, Neal TJ, Shaw NJ (1997) Blood culture volume and detection of coagulase negative staphylococcal septicemia in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 76(1):F57–F58
53. Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N (2007) How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics* 119(5):891–896
54. Yaacobi N, Bar-Meir M, Shchors I, Bromiker R (2015) A prospective controlled trial of the optimal volume for neonatal blood cultures. *Pediatr Infect Dis J* 34(4):351–354
55. 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(5):1193–1199
56. Garland JS, Alex CP, Sevallius JM et al (2008) Cohort study of the pathogenesis and molecular epidemiology of catheter-related bloodstream infection in neonates with peripherally inserted central venous catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29(3):243–249
57. Khashu M, Osiovič H, Henry D, Al Khotani A, Solimano A, Speert DP (2006) Persistent bacteremia and severe thrombocytopenia caused by coagulase-negative Staphylococcus in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 117(2):340–348
58. Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM (2013) Neonatal Sepsis due to Coagulase-Negative Staphylococci. *Clin Dev Immunol* 2013:586076
59. Benjamin DK Jr., Miller W, Garges H et al (2001) Bacteremia, central catheters, and neonates: when to pull the line. *Pediatrics* 107(6):1272–1276
60. Deshpande P, Jain A, Shah PS (2016) Outcomes associated with early removal versus retention of peripherally inserted central catheters after diagnosis of catheter-associated infections in neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29(24):4082–4087
61. Vasudevan C, Oddie SJ, McGuire W (2016) Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD8436
62. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW (1977) A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 296(23):1305–1309
63. Riboli DF, Lyra JC, Silva EP et al (2014) Diagnostic accuracy of semi-quantitative and quantitative culture techniques for the diagnosis of catheter-related infections in newborns and molecular typing of isolated microorganisms. *Bmc Infect Dis* 14:283
64. Steiner M, Langgartner M, Cardona F et al (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(11):1193–1196
65. 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(3):209–213
66. 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(4):281–286
67. Legemaat MM, Jongerden IP, van Rens RM, Zielman M, van den Hoogen A (2015) Effect of a vascular access team on central line-associated bloodstream infections in infants admitted to a neonatal intensive care unit: A systematic review. *Int J Nurs Stud* 52(5):1003–1010
68. McCay AS, Elliott EC, Walden M (2014) Videos in clinical medicine. PICC placement in the neonate. *N Engl J Med* 370(11):e17
69. Perin G (2014) PICC placement in the neonate. *N Engl J Med* 370(22):2153–2154
70. McCay AS, Cassidy C (2014) PICC placement in the neonate. *N Engl J Med* 370(22):2154
71. Jang HW, Kim KJ (2014) Use of online clinical videos for clinical skills training for medical students: benefits and challenges. *Bmc Med Educ* 14:56
72. Helder O, Kornelisse R, van der Starre C et al (2013) Implementation of a children's hospital-wide central venous catheter insertion and maintenance bundle. *Bmc Health Serv Res* 13:417
73. Helder O, van den Hoogen A, de Boer C, van Goudoever J, Verboon-Macolek M, Kornelisse R (2013) Effectiveness of non-pharmacological interventions for the prevention of bloodstream infections in infants admitted to a neonatal intensive care unit: A systematic review. *Int J Nurs Stud* 50(6):819–831
74. Stevens TP, Schulman J (2012) Evidence-based approach to preventing central line-associated bloodstream infection in the NICU. *Acta Paediatr* 101(Suppl 464):11–16
75. Powers RJ, Wirtschafter DW (2010) Decreasing central line associated bloodstream infection in neonatal intensive care. *Clin Perinatol* 37(1):247–272
76. Lachman P, Yuen S (2009) Using care bundles to prevent infection in neonatal and paediatric ICUs. *Curr Opin Infect Dis* 22(3):224–228
77. 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(8):1352–1358
78. Fisher D, Cochran KM, Provost LP et al (2013) Reducing central line-associated bloodstream infections in North Carolina NICUs. *Pediatrics* 132(6):e1664–e1671
79. Health Research and Educational Trust (HRET), Perinatal Quality Collaborative of North Carolina (PQNC), 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. <https://www.ahrq.gov/sites/default/files/publications/files/club-sineonatal.pdf>. Zugegriffen: 5. März 2018
80. Wirtschafter DD, Pettit J, Kurtin P et al (2010) A statewide quality improvement collaborative to reduce neonatal central line-associated bloodstream infections. *J Perinatol* 30(3):170–181
81. 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(3):241–248
82. Curry S, Honeycutt M, Goins G, Gilliam C (2009) Catheter-associated bloodstream infections in the NICU: getting to zero. *Neonatal Netw* 28(3):151–155
83. Shepherd EG, Kelly TJ, Vinsel JA et al (2015) Significant Reduction of Central-Line Associated Bloodstream Infections in a Network of Diverse Neonatal Nurseries. *J Pediatr* 167(1):41–46.e3
84. Dumpa V, Adler B, Allen D et al (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(2):133–138
85. Medina A, Serratt T, Pelter M, Brancamp T (2014) Decreasing central line-associated bloodstream infections in the Non-ICU population. *J Nurs Care Qual* 29(2):133–140
86. Kime T, Mohsini K, Nwankwo MU, Turner B (2011) Central line "attention" is their best prevention. *Adv Neonatal Care* 11(4):242–248
87. Piazza AJ, Brozanski B, Provost L et al (2016) SLUG Bug: Quality Improvement With Orchestrated Testing Leads to NICU CLABSI Reduction. *Pediatrics* 137(1):e20143642
88. 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(7):798–804

89. Zhou Q, Lee SK, Hu XJ et al (2015) Successful reduction in central line-associated bloodstream infections in a Chinese neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 43(3):275–279
90. Wang W, Zhao C, Ji Q, Liu Y, Shen G, Wei L (2015) Prevention of peripherally inserted central line-associated blood stream infections in very low-birth-weight infants by using a central line bundle guideline with a standard checklist: a case control study. *Bmc Pediatr* 15:69
91. Wheeler DS, Giaccone MJ, Hutchinson N et al (2011) A hospital-wide quality-improvement collaborative to reduce catheter-associated bloodstream infections. *Pediatrics* 128(4):e995–e1004
92. Zachariah P, Furuya EY, Edwards J et al (2014) Compliance with prevention practices and their association with central line-associated bloodstream infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control* 42(8):847–851
93. 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(3):154–163
94. Bizzarro MJ (2012) Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit: barriers to continued success. *Semin Perinatol* 36(6):437–444
95. Huskins WC (2012) Quality improvement interventions to prevent healthcare-associated infections in neonates and children. *Curr Opin Pediatr* 24(1):103–112
96. Suresh GK, Edwards WH (2012) Central line-associated bloodstream infections in neonatal intensive care: changing the mental model from inevitability to preventability. *Am J Perinatol* 29(1):57–64
97. Taylor T, Massaro A, Williams L et al (2011) Effect of a dedicated percutaneously inserted central catheter team on neonatal catheter-related bloodstream infection. *Adv Neonatal Care* 11(2):122–128
98. Linder N, Lubin D, Hernandez A, Amit L, Ashkenazi S (2013) Duration of vancomycin treatment for coagulase-negative Staphylococcus sepsis in very low birth weight infants. *Br J Clin Pharmacol* 76(1):58–64
99. 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(10):1245–1252
100. Capretti MG, Sandri F, Tridapalli E, Galletti S, Petracci E, Faldella G (2008) Impact of a standardized hand hygiene program on the incidence of nosocomial infection in very low birth weight infants. *Am J Infect Control* 36(6):430–435
101. Lam BC, Lee J, Lau YL (2004) Hand hygiene practices in a neonatal intensive care unit: a multimodal intervention and impact on nosocomial infection. *Pediatrics* 114(5):e565–e571
102. Reichardt C, Eberlein-Gonska M, Schrappe M, Gastmeier P (2009) Clean Hands Campaign. No chance for hospital infections! *Unfallchirurg* 112(7):679–682
103. Reichardt C, Koniger D, Bunte-Schonberger K et al (2013) Three years of national hand hygiene campaign in Germany: what are the key conclusions for clinical practice? *J Hosp Infect* 83(Suppl 1):11–516
104. Sax H, Allegranzi B, Uckay I, Larson E, Boyce J, Pittet D (2007) 'My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *J Hosp Infect* 67(1):9–21
105. 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):17–522
106. Scheithauer S, Oude-Aost J, Heimann K et al (2011) Hand hygiene in pediatric and neonatal intensive care unit patients: daily opportunities and indication- and profession-specific analyses of compliance. *Am J Infect Control* 39(9):732–737
107. Ponnusamy V, Venkatesh V, Clarke P (2014) Skin antiseptics in the neonate: what should we use? *Curr Opin Infect Dis* 27(3):244–250
108. Mannan K, Chow P, Lissauer T, Godambe S (2007) Mistaken identity of skin cleansing solution leading to extensive chemical burns in an extremely preterm infant. *Acta Paediatr* 96(10):1536–1537
109. Reynolds PR, Banerjee S, Meek JH (2005) Alcohol burns in extremely low birthweight infants: still occurring. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90(1):F10
110. Upadhyayula S, Kambalipalli M, Harrison CJ (2007) Safety of anti-infective agents for skin preparation in premature infants. *Arch Dis Child* 92(7):646–647
111. Linder N, Davidovitch N, Reichman B et al (1997) Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 131(3):434–439
112. Linder N, Prince S, Barzilai A et al (2004) Disinfection with 10% povidone-iodine versus 0.5% chlorhexidine gluconate in 70% isopropanol in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr* 93(2):205–210
113. 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(1):F64
114. Kutsch J, Ottinger D (2014) Neonatal skin and chlorhexidine: a burning experience. *Neonatal Netw* 33(1):19–23
115. Visscher M, deCastro MV, Combs L et al (2009) Effect of chlorhexidine gluconate on the skin integrity at PICC line sites. *J Perinatol* 29(12):802–807
116. Garland JS, Alex CP, Mueller CD et al (2001) A Randomized Trial Comparing Povidone-Iodine to a Chlorhexidine Gluconate-Impregnated Dressing for Prevention of Central Venous Catheter Infections in Neonates. *Pediatrics* 107(6):1431–1436
117. Quach C, Milstone AM, Perpete C, Bonenfant M, Moore DL, Perreault T (2014) Chlorhexidine bathing in a tertiary care neonatal intensive care unit: impact on central line-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35(2):158–163
118. Popoola VO, Budd A, Wittig SM et al (2014) Methicillin-resistant Staphylococcus aureus transmission and infections in a neonatal intensive care unit despite active surveillance cultures and decolonization: challenges for infection prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35(4):412–418
119. Popoola VO, Colantuoni E, Suwantarant N et al (2016) Active Surveillance Cultures and Decolonization to Reduce Staphylococcus aureus Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37(4):381–387
120. Tamma PD, Aucott SW, Milstone AM (2010) Chlorhexidine use in the neonatal intensive care unit: results from a national survey. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31(8):846–849
121. 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(12):808–813
122. Datta MK, Clarke P (2008) Current practices in skin antiseptics for central venous catheterisation in UK tertiary-level neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 93(4):F328
123. Shah D, Tracy M (2013) Skin antiseptics survey in Australia-New Zealand neonatal nurseries. *J Paediatr Child Health* 49(7):601–602
124. Hocevar SN, Lessa FC, Gallagher L, Conover C, Gorwitz R, Iwamoto M (2014) Infection prevention practices in neonatal intensive care units reporting to the national healthcare safety network. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35(9):1126–1132
125. Chapman AK, Aucott SW, Gilmore MM, Advani S, Clarke W, Milstone AM (2013) Absorption and tolerability of aqueous chlorhexidine gluconate used for skin antiseptics prior to catheter insertion in preterm neonates. *J Perinatol* 33(10):768–771
126. Chapman AK, Aucott SW, Milstone AM (2012) Safety of chlorhexidine gluconate used for skin antiseptics in the preterm infant. *J Perinatol* 32(1):4–9
127. Buehrer C, Bahr S, Siebert J, Wettstein R, Geffers C, Obladen M (2002) Use of 2% 2-phenoxyethanol and 0.1% octenidine as antiseptic in premature newborn infants of 23–26 weeks gestation. *J Hosp Infect* 51(4):305–307
128. Hübner NO, Siebert J, Kramer A (2010) Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol* 23(5):244–258
129. European Medical Agency Committee for Orphan Medical Products (2010) Opinion of the Committee for Orphan Medical Products and orphan medical product designation: Octenidine hydrochloride - Prevention of late onset-sepsis in premature infants of less than or equal to 32 weeks of gestational age. (EMA Confirmation Letter EMEA/COMP/114394/2010, 08. April 2010). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/08/WC500095702.pdf. Zugegriffen: 5. März 2018
130. 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(4):208–212
131. Vivier PM, Lewander WJ, Martin HF, Linakis JG (1994) Isopropyl alcohol intoxication in a neonate through chronic dermal exposure: a complication of a culturally-based umbilical care practice. *Pediatr Emerg Care* 10(2):91–93
132. Imdad A, Bautista RM, Senen KA, Uy ME, Mantaring JB 3rd, Bhutta ZA (2013) Umbilical cord antiseptics for preventing sepsis and death among newborns. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD8635
133. Schulman J, Stricof R, Stevens TP et al (2011) Statewide NICU central-line-associated blood-

- stream infection rates decline after bundles and checklists. *Pediatrics* 127(3):436–444
134. Schulman J, Stricof RL, Stevens TP et al (2009) Development of a statewide collaborative to decrease NICU central line-associated bloodstream infections. *J Perinatol* 29(9):591–599
 135. Kaplan HC, Lannon C, Walsh MC, Donovan EF (2011) Ohio statewide quality-improvement collaborative to reduce late-onset sepsis in preterm infants. *Pediatrics* 127(3):427–435
 136. Kramer A, Assadian O (2016) Indications and the requirements for single-use medical gloves. *Gms Hyg Infect Control* 11:Doc1
 137. TRBA 250: Biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitswesen und in der Wohlfahrtspflege. *GMBI* 10/11:1–41
 138. Shalabi M, Adel M, Yoon E, Aziz K, Lee S, Shah PS (2015) Risk of Infection Using Peripherally Inserted Central and Umbilical Catheters in Preterm Neonates. *Pediatrics* 136(6):1073–1079
 139. Chien LY, Macnab Y, Aziz K, Andrews W, McMillan DD, Lee SK (2002) Variations in central venous catheter-related infection risks among Canadian neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 21(6):505–511
 140. de Brito CS, de Brito DV, Abdallah VO, Gontijo Filho PP (2010) Occurrence of bloodstream infection with different types of central vascular catheter in critically neonates. *J Infect* 60(2):128–132
 141. Butler-O'Hara M, D'Angio CT, Hoey H, Stevens TP (2012) An evidence-based catheter bundle alters central venous catheter strategy in newborn infants. *J Pediatr* 160(6):972–977.e2
 142. Butler-O'Hara M, Buzzard CJ, Reubens L, McDermott MP, DiGrazio W, D'Angio CT (2006) A randomized trial comparing long-term and short-term use of umbilical venous catheters in premature infants with birth weights of less than 1251 grams. *Pediatrics* 118(1):e25–e35
 143. Zingg W, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, Touveneau S, Pittet D (2011) Individualized catheter surveillance among neonates: a prospective, 8-year, single-center experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32(1):42–49
 144. Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M, Perl TM, Milstone AM (2010) Catheter duration and risk of CLA-BSI in neonates with PICCs. *Pediatrics* 125(4):648–653
 145. Graham PL 3rd, Begg MD, Larson E, Della-Latta P, Allen A, Saiman L (2006) Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 25(2):113–117
 146. Richter JM, Brilli RJ (2010) It's all about dwell time—reduce it and infection rates decrease? *Pediatrics* 125(4):820–821
 147. Taylor JE, McDonald SJ, Tan K (2014) A survey of central venous catheter practices in Australian and New Zealand tertiary neonatal units. *Aust Crit Care* 27(1):36–42
 148. Milstone AM, Reich NG, Advani S et al (2013) Catheter dwell time and CLABSI in neonates with PICCs: a multicenter cohort study. *Pediatrics* 132(6):e1609–e1615
 149. Hoang V, Sills J, Chandler M, Busalani E, Clifton-Koeppel R, Modanlou HD (2008) Percutaneously inserted central catheter for total parenteral nutrition in neonates: complications rates related to upper versus lower extremity insertion. *Pediatrics* 121(5):e1152–e1159
 150. Wrightson DD (2013) Peripherally inserted central catheter complications in neonates with upper versus lower extremity insertion sites. *Adv Neonatal Care* 13(3):198–204
 151. Mahieu LM, De Dooy JJ, De Muynck AO, Van Melckebeke G, Ieven MM, Van Reempts PJ (2001) Microbiology and risk factors for catheter exit-site and -hub colonization in neonatal intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22(6):357–362
 152. Wardle SP, Kelsall AW, Yoxall CW, Subhedar NV (2001) Percutaneous femoral arterial and venous catheterisation during neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 85(2):F119–F122
 153. Tsai MH, Chu SM, Lien R et al (2011) Complications associated with 2 different types of percutaneously inserted central venous catheters in very low birth weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32(3):258–266
 154. Tsai MH, Lien R, Wang JW et al (2009) Complication rates with central venous catheters inserted at femoral and non-femoral sites in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 28(11):966–970
 155. Broviac JW, Cole JJ, Scribner BH (1973) A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet* 136(4):602–606
 156. Piper HG, de Silva NT, Amaral JG, Avitzur Y, Wales PW (2013) Peripherally inserted central catheters for long-term parenteral nutrition in infants with intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56(5):578–581
 157. Greenberg RG, Cochran KM, Smith PB et al (2015) Effect of Catheter Dwell Time on Risk of Central Line-Associated Bloodstream Infection in Infants. *Pediatrics* 136(6):1080–1086
 158. Cheng HY, Lu CY, Huang LM, Lee PI, Chen JM, Chang LY (2016) Increased frequency of peripheral venipunctures raises the risk of central-line associated bloodstream infection in neonates with peripherally inserted central venous catheters. *J Microbiol Immunol Infect* 49(2):230–236
 159. Khattak AZ, Ross R, Ngo T, Shoemaker CT (2010) A randomized controlled evaluation of absorption of silver with the use of silver alginate (Algidex) patches in very low birth weight (VLBW) infants with central lines. *J Perinatol* 30(5):337–342
 160. Lai NM, Taylor JE, Tan K, Choo YM, Kamar AA, Muhamad NA (2016) Antimicrobial dressings for the prevention of catheter-related infections in newborn infants with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD11082
 161. Hill ML, Baldwin L, Slaughter JC, Walsh WF, Weitkamp JH (2010) A silver-alginate-coated dressing to reduce peripherally inserted central catheter (PICC) infections in NICU patients: a pilot randomized controlled trial. *J Perinatol* 30(7):469–473
 162. Rowley S, Clare S (2011) ANTT: an essential tool for effective blood culture collection. *Br J Nurs* 20(14):9–10
 163. Rowley S, Clare S (2011) ANTT: a standard approach to aseptic technique. *Nurs Times* 107(36):12–14
 164. Trautmann M, Kreutzberger M, Bobic R, Regnath T (2012) Disinfection of a needleless connector with alcohol-based disinfectant wipes – an experimental study. *Hyg Med* 37(9):354–359
 165. Engelhart S, Exner M, Simon A (2015) In vitro study on the disinfectability of two split-septum needle-free connection devices using different disinfection procedures. *Gms Hyg Infect Control* 10:Doc17
 166. Simon A, Trautmann M (2008) Needleless connection valves—commentary from a clinical perspective. *Dtsch Med Wochenschr* 133(5):206–208
 167. Smith JS, Kirksey KM, Becker H, Brown A (2011) Autonomy and Self-efficacy as Influencing Factors in Nurses' Behavioral Intention to Disinfect Needleless Intravenous Systems. *J Infus Nurs* 34(3):193–200
 168. Adams D, Karpanen T, Worthington T, Lambert P, Elliott TS (2006) Infection risk associated with a closed luer access device. *J Hosp Infect* 62(3):353–357
 169. Sauron C, Jouve P, Pinar G et al (2015) Using isopropyl alcohol impregnated disinfection caps in the neonatal intensive care unit can cause isopropyl alcohol toxicity. *Acta Paediatr* 104(11):e489–e493
 170. Ivy DD, Calderbank M, Wagner BD et al (2009) Closed-hub systems with protected connections and the reduction of risk of catheter-related bloodstream infection in pediatric patients receiving intravenous prostanoid therapy for pulmonary hypertension. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30(9):823–829
 171. Simmons S, Bryson C, Porter S (2011) "Scrub the hub": cleaning duration and reduction in bacterial load on central venous catheters. *Crit Care Nurs Q* 34(1):31–35
 172. Lockman JL, Heitmiller ES, Ascenzi JA, Berkowitz I (2011) Scrub the hub! Catheter needleless port decontamination. *Anesthesiology* 114(4):958
 173. Kaler W, Chinn R (2007) Successful disinfection of needleless access ports: a matter of time and friction. *J Assoc Vasc Access* 12(3):140–142
 174. 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(6):424–429
 175. Rundjan L, Rohsivawtmo R, Paramita T, Oeswadi C (2015) Closed catheter access system implementation in reducing the bloodstream infection rate in low birth weight preterm infants. *Front Pediatr* 3:20
 176. Aly H, Herson V, Duncan A et al (2005) Is bloodstream infection preventable among premature infants? A tale of two cities. *Pediatrics* 115(6):1513–1538
 177. Pallotto EK, Piazza AJ, Smith JR et al (2017) Sustaining SLUG Bug CLABSI Reduction: Does Sterile Tubing Change Technique Really Work? *Pediatrics* 140(e20163178):4
 178. Gillies D, O'Riordan L, Wallen M, Morrison A, Rankin K, Nagy S (2005) Optimal timing for intravenous administration set replacement. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD3588
 179. van den Hoogen A, Krediet TG, Uiterwaal CS, Bolenius JF, Gerards LJ, Flier A (2006) In-line filters in central venous catheters in a neonatal intensive care unit. *J Perinat Med* 34(1):71–74
 180. Bundesärztekammer (2017) Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). Gesamtnovelle 2017. <http://www.bundesaeztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/richtlinie/>. Zugriffen: 5. März 2018
 181. Jack T, Boehne M, Brent BE et al (2012) In-line filtration reduces severe complications and

- length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med* 38(6):1008–1016
182. Jack T, Brent BE, Boehne M et al (2010) Analysis of particulate contaminations of infusion solutions in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 36(4):707–711
 183. van Lingen RA, Baerts W, Marquering AC, Ruijs GJ (2004) The use of in-line intravenous filters in sick newborn infants. *Acta Paediatr* 93(5):658–662
 184. Thornburg CD, Smith PB, Smithwick ML, Cotten CM, Benjamin DK Jr. (2008) Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res* 122(6):782–785
 185. Birch P, Ogdan S, Hewson M (2010) A randomised, controlled trial of heparin in total parenteral nutrition to prevent sepsis associated with neonatal long lines: the Heparin in Long Line Total Parenteral Nutrition (HILLTOP) trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 95(4):F252–F257
 186. Garland JS, Alex CP, Henrickson KJ, McAuliffe TL, Maki DG (2005) A vancomycin-heparin lock solution for prevention of nosocomial bloodstream infection in critically ill neonates with peripherally inserted central venous catheters: a prospective, randomized trial. *Pediatrics* 116(2):e198–e205
 187. Filippi L, Pezzati M, Di Amario S, Poggi C, Pecile P (2007) Fusidic acid and heparin lock solution for the prevention of catheter-related bloodstream infections in critically ill neonates: a retrospective study and a prospective, randomized trial. *Pediatr Crit Care Med* 8(6):556–562
 188. Moller JC, Rossa M, Nachtrodt G, Richter A, Tegtmeyer FK (1993) Preventive antibiotic administration for prevention of nosocomial septicemia in very small premature infants (VLBW infants)—preventive vancomycin administration against infections with coagulase negative streptococci—prevention of translocation with oral cefixime therapy in intestinal colonization with pathogenic gram-negative pathogens. *Klin Padiatr* 205(3):140–144
 189. Jardine LA, Inglis G, Davies M (2008) Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD6179
 190. Lodha A, Furlan AD, Whyte H, Moore AM (2008) Prophylactic antibiotics in the prevention of catheter-associated bloodstream bacterial infection in preterm neonates: a systematic review. *J Perinatol* 28(8):526–533
 191. Taylor JE, Tan K, Lai NM, McDonald SJ (2015) Antibiotic lock for the prevention of catheter-related infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD10336
 192. Casner M, Hoesli SJ, Slaughter JC, Hill M, Weitkamp JH (2014) Incidence of catheter-related bloodstream infections in neonates following removal of peripherally inserted central venous catheters. *Pediatr Crit Care Med* 15(1):42–48
 193. Hemels MA, van den Hoogen A, Verboon-Macielek MA, Fler A, Krediet TG (2011) Prevention of neonatal late-onset sepsis associated with the removal of percutaneously inserted central venous catheters in preterm infants. *Pediatr Crit Care Med* 12(4):445–448
 194. Reynolds GE, Tierney SB, Klein JM (2015) Antibiotics Before Removal of Percutaneously Inserted Central Venous Catheters Reduces Clinical Sepsis in Premature Infants. *J Pediatr Pharmacol Ther* 20(3):203–209
 195. van den Hoogen A, Brouwer MJ, Gerards LJ, Fler A, Krediet TG (2008) Removal of percutaneously inserted central venous catheters in neonates is associated with the occurrence of sepsis. *Acta Paediatr* 97(9):1250–1252
 196. Bertini G, Elia S, Ceciari F, Dani C (2013) Reduction of catheter-related bloodstream infections in preterm infants by the use of catheters with the AgION antimicrobial system. *Early Hum Dev* 89(1):21–25
 197. Gilbert R, Harron K, Mok Q, Gamble C (2013) Impregnated central venous catheters should be readily used to reduce risk of bloodstream infection. *BMJ* 347:f7169
 198. Gilbert RE, Mok Q, Dwan K et al (2016) Impregnated central venous catheters for prevention of bloodstream infection in children (the CATCH trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 387(10029):1732–1742
 199. Daun A, Buxmann H, Wittekindt B, Schlöber R (2016) Rifampicin-Miconazol-inkorporierte perkutane zentrale Venenkatheter in der Neonatologie: Ein Pilotprojekt. *Monatsschr Kinderheilkd* 164(2 Suppl):163–P23
 200. Flemmer A, DeMaio N, Schubert S et al (2016) Der Effekt einer antiinfektösen Katheterbeschichtung von Einschwemmkathetern auf Katheterkolonisierung und Sekundärsepsis bei Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 164(2 Suppl):145–FV156
 201. Landers S, Moise AA, Fraley JK, Smith EO, Baker CJ (1991) Factors associated with umbilical catheter-related sepsis in neonates. *Am J Dis Child* 145(6):675–680
 202. Barrington KJ (2000) Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter materials. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD949
 203. Shahid S, Dutta S, Symington A, Shivananda S (2014) Standardizing umbilical catheter usage in preterm infants. *Pediatrics* 133(6):e1742–e1752
 204. Macias AE, de Leon SP, Huertas M et al (2008) Endemic infusate contamination and related bacteremia. *Am J Infect Control* 36(1):48–53
 205. Macias AE, Huertas M, de Leon SP et al (2010) Contamination of intravenous fluids: a continuing cause of hospital bacteremia. *Am J Infect Control* 38(3):217–221
 206. Pan A, Dolcetti L, Barosi C et al (2006) An outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream infections associated with misuse of drug vials in a surgical ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27(1):79–82
 207. Austin PD, Elia M (2009) A systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of aseptically prepared doses in different environments. *J Pharm Pharm Sci* 12(2):233–242
 208. Stucki C, Sautter AM, Favet J, Bonnabry P (2009) Microbial contamination of syringes during preparation: the direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality. *Am J Health Syst Pharm* 66(22):2032–2036
 209. Herbig S, Kaiser V, Maurer J, Taylor L, Thiesen J, Krämer I (2013) ADKA-Leitlinie: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia. Version vom 12.12.2012. *Krankenhaushygiene* 34(2):93–106
 210. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Robert Koch Institut (RKI) (2016) Bericht der Arbeitsgruppe KRINKO-BfArM-RKI. Zu spezifischen Fragen bezüglich Rekonstitution, Zubereitung und Applikation von Arzneimitteln und Infusionslösungen sowie zur Hautantiseptik. *Epid Bull* 20:173–178
 211. Council of Europe, Committee of Ministers (2016) Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use. https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_2_good_reconstitution_practices_in_health_care_establishments_for_medical_products_for_parenteral_use.pdf. Zugriffen: 5. März 2018
 212. Council of Europe, Committee of Ministers (2016) Resolution CM/ResAP(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_1_quality_and_safety_assurance_requirements_for_medical_products_prepared_in_pharmacies.pdf. Zugriffen: 5. März 2018
 213. Dolan SA, Arias KM, Felizardo G et al (2016) APIC position paper: Safe injection, infusion, and medication vial practices in health care. *Am J Infect Control* 44(7):750–757
 214. BGH, Urteil v. 3. Nov. 1981 – VI ZR 119/80 (Frankfurt)
 215. Vonberg RP, Gastmeier P (2007) Hospital-acquired infections related to contaminated substances. *J Hosp Infect* 65(1):15–23
 216. Bhakdi S, Kramer I, Siegel E, Jansen B, Exner M (2012) Use of quantitative microbiological analyses to trace origin of contamination of parenteral nutrition solutions. *Med Microbiol Immunol* 201(2):231–237
 217. Douce RW, Zurita J, Sanchez O, Cardenas Aldaz P (2008) Investigation of an outbreak of central venous catheter-associated bloodstream infection due to contaminated water. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29(4):364–366
 218. Apothekenbetriebsordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 26. September 1995 (BGBl. I S. 1195), die zuletzt durch Artikel 11 Absatz 7 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2745) geändert worden ist
 219. Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (2014) PIC/S PE 010-4: PIC/S Guide to Good Manufacturing Practices of preparation of medicinal products in healthcare establishments. <http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/PICS/PE-010-4-GUIDE-TO-GOOD-PRACTICES-1.PDF>. Zugriffen: 5. März 2018
 220. Hota S, Hirji Z, Stockton K et al (2009) Outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization and infection secondary to imperfect intensive care unit room design. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30(1):25–33
 221. Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) (2004) Empfehlungen der GNPI für strukturelle Voraussetzungen der neonatologischen Versorgung von Früh- und Neugeborenen in Deutschland. www.gnpi.de/pdf/StrukturVersorgung.pdf. Zugriffen: 5. März 2018
 222. Bauer K, Vetter K, Gronneck P et al (2006) Empfehlungen für die strukturellen Voraussetzungen der perinatalen Versorgung in Deutschland. *Z Geburtshilfe Neonatol* 210(1):19–24
 223. British Association of Perinatal Medicine (BAPM) (2010) Service Standards for Hospitals Providing

Neonatal Care. 3rd ed. http://www.bapm.org/publications/documents/guidelines/BAPM_Standards_Final_Aug2010.pdf. Zugegriffen: 5. März 2018

224. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017) Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 136 Abs. 1 Nr. 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V (Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene/QFR-RL), zuletzt geändert am: 19.10.2017. <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/41/>. Zugegriffen: 5. März 2018
225. Rogowski JA, Staiger DO, Patrick TE, Horbar JD, Kenny MJ, Lake ET (2015) Nurse Staffing in Neonatal Intensive Care Units in the United States. *Res Nurs Health* 38(5):333–341
226. Rogowski JA, Staiger D, Patrick T, Horbar J, Kenny M, Lake ET (2013) Nurse Staffing and NICU Infection Rates. *Jama Pediatr* 167(5):444–450
227. Schwab F, Meyer E, Geffers C, Gastmeier P (2011) Understaffing, overcrowding, inappropriate nurse:ventilated patient ratio and nosocomial infections: which parameter is the best reflection of deficits? *J Hosp Infect* 80(2):133–139
228. Milligan DW, Carruthers P, Mackley B et al (2008) Nursing workload in UK tertiary neonatal units. *Arch Dis Child* 93(12):1059–1064