

# SYMPOSIUM BREMER INTENSIVKONGRESS 2018

## INFUSIONSTHERAPIE IN DER INTENSIVMEDIZIN – WAS SOLLTE ICH WISSEN?

Antibiotic Stewardship – Reduktion schwerer intensivmedizinischer Komplikationen durch Infusionsfilter – Erfahrungen und erstes Fazit ein Jahr nach KRINKO-Veröffentlichung

Vorsitz: Prof. Dr. Frank Wappler, Köln

Bremen/Melsungen. Ohne gravierende Veränderungen beim Einsatz von Antibiotika werde sich die Zahl der Todesfälle durch multiresistente Keime in den kommenden Jahrzehnten drastisch erhöhen, zitierte Krankenhaushygienikerin Svenja Liebler, Ingelheim, auf dem Symposium „Infusionstherapie in der Intensivmedizin“ Hochrechnungen der Charité, um auf die Bedeutung der Antibiotic Stewardship-Strategien hinzuweisen. Danach sterben derzeit weltweit 700.000 Patienten pro Jahr an diesen Keimen. Ziel aller Antibiotic Stewardship-Programme (ABS)<sup>1,2</sup> im Krankenhaus ist die kontinuierliche Optimierung der antiinfektiven Therapien hinsichtlich Auswahl der richtigen Substanzen, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer.

Die Umsetzung eines ABS-Programms erfolgt für Liebler in fünf Dimensionen: „Die Kollegen und Mitarbeiter müssen sensibilisiert, die Diagnostik optimiert, die adäquaten Substanzen gewählt, die richtige Dosis verabreicht und bei einer Vielzahl von infektiologischen Krankheitsbildern die Therapiedauer verkürzt werden.“ In allen fünf Dimensionen gebe es in deutschen Kliniken erheblichen Nachholbedarf<sup>3</sup>, kritisierte die Krankenhaushygienikerin. Die MR2-Studie untersuchte die Akzeptanz des 10-Punkte-Plans des Deutschen Bundesministeriums zur Bekämpfung resistenter Erreger und Maßnahmen des Antibiotic Stewardship und kam zu einem Besorgnis erregenden Ergebnis: Jeder dritte Arzt verfüge über keine Kenntnisse. Auch bei der Diagnostik hinke Deutschland anderen Ländern hinterher. Statt der geforderten 80-90 Blutkulturen würden auf Intensivstationen nur 16,6 Blutkultur-Pärchen pro 1.000 Patiententage im Krankenhausinfektions-Surveillance-System (KISS) erfasst. In Skandinavien seien es dagegen 57,3-83. Liebler betonte, dass Blutkulturen Grundlage der Substanzwahl sein können – je nach Krankheitsbild.

### RESTVOLUMINA BEI KURZINFUSIONEN – EIN UNTERSCHÄTZTES PROBLEM

Das bei Kurzinfusionen im Infusionssystem verbleibende Restvolumen habe massive Auswirkungen auf die Verabreichung der adäquaten Arzneimitteldosis, warnte Liebler. Gerade Antibiotika würden oft als Kurzinfusionen verordnet und hier könne die unabsichtliche Unterdosierung die Resistenzentwicklung fördern. Allgemein wird ein Wirkstoffverlust von 5-10 Prozent als akzeptabel angesehen, doch ein Standard-Infusionssystem habe ein Volumen von 10-12 ml und damit gingen bei einer 50 ml-



Kurzinfusion ohne Nachspülen mindestens 20 Prozent des Wirkstoffs verloren. Nur 15 Prozent der Ärzte berücksichtigen laut Liebler bei der Verordnung dieses Restvolumen und jede zweite Pflegekraft verwerfe Infusionssysteme ohne nachzuspülen. Je nach Studie werden Wirkstoffverluste von bis zu 40 Prozent berichtet.<sup>4</sup>

Das Problem der Unterdosierung werde massiv unterschätzt, kritisierte Liebler in ihrem Vortrag, denn hier hätten subtherapeutische Dosierungen eine große Relevanz für die Resistenzentwicklung. Das gelte insbesondere für Substanzen mit geringer therapeutischer Breite wie Vancomycin oder Gentamicin. Um Restvolumina bei Infusionen möglichst effektiv zu verhindern, riet Liebler zum Einsatz von Flush-Infusionssystemen mit Y-Verbindungen zur Vermeidung einer Kontamination. Jegliche Manipulation am Infusionssystem solle zudem unter aseptischen Bedingungen geschehen. Auch beim Nachspülen müsse die vorgegebene Infusionsgeschwindigkeit beibehalten und etwaige Inkompatibilitäten mit anderen Substanzen und Lösungen beachtet werden.

### VERKÜRZUNG DER THERAPIEDAUER

Die früher gebräuchliche Regel, eine Antibiose mindestens sieben Tage durchzuführen, sei mittlerweile widerlegt, sagte Liebler. Aktuelle Studien zeigen, dass die antiinfektive Therapie beendet werden kann, wenn der Patient seit 48 Stunden fieberfrei ist und nicht mehr als ein Zeichen klinischer Instabilität aufweist.<sup>5</sup> Über alle primären und sekundären Endpunkte hat sich eine solche Kurzzeittherapie bei ambulant erworbener oder nosokomialer

Pneumonie, Pyelonephritis, intraabdominellen Infektionen, akuter Exazerbation einer COPD, akuter bakterieller Sinusitis und chronischer Osteomyelitis als zumindest gleichwertig erwiesen.<sup>6</sup>

### REDUKTION SCHWERER INTENSIVMEDIZINISCHER KOMPLIKATIONEN DURCH INFUSIONSFILTER

Auf ein weiteres unterschätztes Risiko in der Infusionstherapie wies Dr. Michael Sasse hin. Der leitende Oberarzt der Pädiatrischen Intensivmedizin der MH Hannover und Leiter des Pädiatrischen Intensivnetzwerks Norddeutschland (PIN) sprach über die Bedeutung eines strikten Infusionsmanagements und das Problem des Partikeleintrags.

Die Infusionstherapie sei die aufwändigste Therapieform der Medizin, so Sasse. Ca. 70 % der Patienten auf Intensivstationen und perioperativ sogar 100 Prozent erhalten eine Infusionstherapie. Laut einer Studie aus Dresden<sup>7</sup> betreffen 53 Prozent der gemeldeten Vorfälle auf Intensivstationen die Infusionstherapie, doch nur 10-20 Prozent der Intensivstationen verfügen bereits über ein striktes Infusionsmanagement, das diese Risiken adressiert. Welche wirtschaftliche Tragweite das hat, rechnete Sasse eindrucksvoll vor: Durch den ökonomischen Druck und knappe Personalressourcen könnten die Intensivstationen den Bedarf immer weniger decken und müssten immer öfter Patienten ablehnen, was für die Klinik erhebliche Erlöseinbußen bedeutet. Gefragt seien deshalb Maßnahmen, die Risiken der Infusionstherapie effektiv reduzierten.

### RISIKO PARTIKELEINTRAG

Pro Therapietag werden Intensivpatienten rund 25 Milliarden Nanopartikel mit den Infusionslösungen verabreicht, berichtete Sasse. Doch auch zahlreiche größere Partikel gelangen damit in den Patienten, darunter Glassplitter aus Ampullen, Herstellungstaub, Abrieb von Konnektoren und Hahnenbänken, Polyethylen, Polystyrol, Polypropylen, Pigmente wie Titanoxid und Silikon-Öl. Eine 50 ml-Spritze setzt bereits 1-2 mg Silikon-Öl frei, die in den Körper des Patienten injiziert werden.<sup>8</sup>

### INKOMPATIBLE INFUSIONSLÖSUNGEN

Eine der wichtigsten Partikelquellen sei die systemimmanente Kontamination durch nicht gelöste Medikamente. Werden nicht miteinander kompatible Infusionslösungen wie zum Beispiel Pancuronium und Furosemid über den gleichen Infusionshub verabreicht, kommt es zur Ausfällung und die nicht gelösten Medikamente verlieren ihre Wirkung. Um dieses Risiko zu minimieren, empfahl Sasse die Nutzung der Datenbank „Kompatibilität im Katheter“ ([www.kik-service.de](http://www.kik-service.de)). Sie warnt vor inkompatiblen Kombinationen, die nicht simultan über ein gemeinsames Katheterlumen appliziert werden dürfen und schlägt Lösungsansätze wie separate Applikationen oder die korrekte Anordnung bei Multilumenkathetern vor.

### IN-LINE-FILTER REDUZIEREN LEBENSBEDROHLICHE KOMPLIKATIONEN BEI ICU-PATIENTEN

Als effektive Maßnahme zur Reduzierung des Partikeleintrags hilft der konsequente Einsatz von Partikelfiltern. Die positiv geladenen Filter mit einem Porendurchmesser von 0,2 µm für wässrige und 1,2 µm für Lipidlösungen sind in der Lage, größere Partikel abzufangen und den Eintrag von Nanopartikeln um mehr als 87 Prozent zu reduzieren, Endotoxine abzuscheiden, Luftblasen zu eliminieren und Bakterien herauszufiltern. Sasse stellte eine prospektive, randomisierte Studie<sup>9</sup> zur Wirksamkeit der In-line-Filtration bei mehr als 800 kritisch kranken Kindern vor. In dieser Studie führten die Filter zu einer signifikanten Reduktion von SIRS



(Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom) sowie respiratorischer, renaler und hämatologischer Dysfunktion. Vergleichbare Ergebnisse hätten sich auch bei jugendlichen/erwachsenen Patienten gezeigt. Danach reduzierte die In-line-Filtration die Liegezeit auf der pädiatrischen Intensivstation um 21 Stunden von 3,89 auf 2,98 Tage sowie die Beatmungsdauer von 14 auf 11 Stunden. Arbeitsaufwand und Therapiekosten wurden signifikant reduziert, Ressourcen besser ausgeschöpft: Den durch den Filtereinsatz verursachten Mehrkosten inklusive Zeitaufwand von 50.000 EUR standen so Mehrerlöse für die Intensivstation von 1.67 Millionen Euro gegenüber.

Der Einsatz von In-line-Filtern auf allen Intensivstationen der Medizinischen Hochschule Hannover führe bei Mehrkosten von 250.000 Euro zu einer potentiellen Erlössteigerung von 18 Millionen Euro, so Sasse.

### PRÄVENTION GEFÄßKATHETER ASSOZIIERTER INFESTIONEN

Auch wenn sie keinen signifikanten Einfluss auf die Gefahr einer Sepsis haben, empfiehlt die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) bei Intensivpatienten ebenfalls die Verwendung von In-line-Partikelfiltern (0,2 µm), um die SIRS-Rate zu senken und Luftblasen zurückzuhalten (Kat. II). Die im Februar 2017 aktualisierten KRINKO-Empfehlungen zur „Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen“ waren auch Thema auf dem Symposium „Infusionstherapie in der Intensivmedizin“. Dr. Johannes Tatzel, Leiter des Instituts für Krankenhaushygiene in Heidenheim, berichtete von den Erfahrungen mit den neuen Empfehlungen.

Wie die KISS-Daten von 2012-2016 zeigen, kommt es auf deutschen Intensivstationen pro 1.000 Kathetertage zu 1,05 CLABSI-Episoden (CLABSI=Central line-associated bloodstream infection). Aber auch bei peripheren Venenverweilkanülen könnte die Zahl an Katheter-assoziierten Sepsisfällen nach einem im Rahmen des letzten BZH-Kongresses in Freiburg vorgestellten Zwischenbericht aus dem Stations-KISS-Modul des Nationalen Referenzzentrums auf einem mit den zentralen Venenkathetern vergleichbaren Niveau liegen. Lokale Infektionen wie Thrombophlebitiden, die etwa 3-5-mal häufiger vorkommen als systemische Infektionen, sind noch zusätzlich zu berücksichtigen. Grundsätzlich gibt es drei Eintrittspforten: den Ansatzkonus (Hub), die Infusionslösung (zusammengefasst als intraluminaler Zugangsweg) und die Haut (extraluminale Eintrittspforte).

#### KRINKO-EMPFEHLUNGEN ZUR VERMEIDUNG EINER EXTRALUMINALEN KONTAMINATION

- Statt unspezifisch „Hautdesinfektionsmittel“ werden zur Anlage eines ZVK ausdrücklich alkoholische Antiseptika mit CHX 2% oder Octenidin 0,1% empfohlen.
- Bei Ultraschalleinsatz im Punktionsgebiet sollte ein steriler Überzug für Schallkopf und Kabel verwendet werden.
- CHX-freisetzender Verband bei anhaltend hoher Septikämierate oder immunsupprimierten Patienten
- Verbandswechsel: Reinigung mit NaCl, anschließend Hautantiseptikum, Alkohol + CHX oder Octenidin

#### KRINKO-EMPFEHLUNGEN ZUR VERMEIDUNG EINER INTRALUMINALEN KONTAMINATION

- Innenseitige Desinfektion von Katheter- und Dreiwegehahn-Ansatzstücken vor jeder Manipulation mit alkoholischem Hautdesinfektionsmittel
- In-line-Filter bei Intensivpatienten zur Partikel- und Luftretention
- Zum PVK-Verschluss sollte anstelle eines Mandrins eine Extensionsleitung mit Kombistopfen oder Konnektionsventil eingesetzt werden.
- Vorbefüllte NaCl-Spülspritzen für klinische Bereiche mit sehr hohem Verbrauch oder besonders vulnerablen Patienten

„Die Relevanz einer intraluminalen Kontamination wurde lange unterschätzt“, sagt Tatzel. Die Kontaminationsrate frischer Dreiwegehähne nach OP liege bei 23 Prozent, verbunden mit einer signifikanten Assoziation mit erhöhter Mortalität sowie einer negativen Korrelation von Kontaminationen des Dreiwegehahns und der Anzahl der Händedesinfektionen. Die KRINKO empfiehlt daher ausdrücklich die Desinfektion der Katheter-Hubs vor Manipulationen am Katheter.<sup>10</sup>

Das vom RKI empfohlene Vorgehen<sup>11</sup> zur Desinfektion des Luer-Ansatzstücks, eine Sprühdeseinfektion des Konus mit anschließendem Ausschütteln der Reste des Hautantiseptikums nach Ablauf



der Einwirkzeit auf eine sterile Kompresse, sah Tatzel kritisch: Viele Medizinprodukte wie Dreiwegehähne hielten einer alkoholischen Desinfektion nicht stand, so Tatzel. Deshalb sollten nur Produkte Verwendung finden, bei denen der Hersteller die Stabilität gegenüber einer alkoholischen Desinfektion ausdrücklich gewährleistet. Für ZVKs ist eine Möglichkeit der Einsatz von Membrankonnektoren an häufig für Zuspritzungen genutzten Dreiwegehähnen.

#### AUSWAHLKRITERIEN FÜR MEMBRANKONNEKTOREN

- Negativen Druck vermeiden (kein Rückfluss von Blut bei Diskonnektion)
- Möglichst geringes Totraumvolumen
- Membran und Gewinde sollen eine einfache Desinfektion gewährleisten
- Studienlage zur Kontamination und Desinfizierbarkeit
- Materialien und Beschaffenheit des Innenraums sollen eine mögliche Biofilmbildung nicht begünstigen
- MRT-Kompatibilität
- Herstellerangaben zu Wechselintervallen und Spülfrequenzen beachten!

#### DESINFIZIERUNG VON MEMBRANKONNEKTOREN

Nach einer Untersuchung von Karchmer et al.<sup>12</sup> aus den USA wird ein Drittel der Membrankonnektoren vor der Verbindung nicht desinfiziert. Eine Lösung dieses Problems bieten laut Tatzel Desinfektionskappen für Konnektorventile mit einem dicht abschließenden Rand am proximalen Ende des Gewindes. Sie enthalten ein mit Isopropanol getränktes Schwämmchen, das beim Aufschrauben der Kappe komprimiert wird. Eine 3-Phasen-Multicenter-Studie zur Effektivität der Desinfektionskappen zeigt

te eine signifikante Reduktion der ZVK-assoziierten Sepsis gegenüber manueller Desinfektion, so Tatzel.<sup>13</sup>

## DESINFEKTION VON PVK

Auch bei den Luer-Ansätzen der PVK kann der Einsatz von Desinfektionskappen eine praktikable Alternative zu der vom RKI empfohlenen Schütteltechnik mit Sprühflasche und sterilen Kompressen sein. Bei dem Einsprühen des innseitigen Hubs und anschließendem Ausschütteln des Desinfektionsmittels hingegen fehle eine mechanische Reinigung und der Schüttelvorgang selbst sei mit einer Kontaminationsgefahr verbunden, so Tatzel. Bei einem PVK mit Konnektorventil werde die Ansatzstelle durch Sprühen oder Wischen desinfiziert, zum Beispiel mit vorgetränkten Desinfektionskompressen, was bei mangelhafter Compliance aber mit hohen Kontaminationsrisiken verbunden sei.

Alle Schlauchleitungen müssten vor dem Anschluss mit NaCl entlüftet sowie nach Medikamentenapplikation gespült werden. PVK

mit integriertem Extensionsset führten zu keiner Verringerung der Komplikationsrate.<sup>14</sup>

## WECHSELINTERVALLE

Zu den empfohlenen Wechselintervallen von Infusionssystemen stellte Tatzel eine Cochrane-Analyse vor.<sup>15</sup> Danach sollten Infusionssysteme, die für lipidhaltige Mischlösungen verwendet werden, alle 24 Stunden gewechselt werden. Für alle Infusionssysteme, die weder für lipidhaltige Lösungen, Blut oder Blutprodukte verwendet werden, scheinen dagegen Wechselintervalle von bis zu 96 Stunden nicht mit einem erhöhten Risiko einer Bakteriämie verbunden zu sein.

Das Satelliten-Symposium wurde im Rahmen des Kongresses Intensivmedizin + Intensivpflege am 15. Februar 2018 in Bremen von der B. Braun Melsungen AG unterstützt.

- 1 S3-Leitlinie, Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, AWMF-Registernummer 092/001
- 2 Tamar F, Barlam Sara E et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 62, Issue 10, 15 May 2016, e51–e77, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>
- 3 May M, Vetterle MW, Wagenlehner SD et al. Wie werden der 10-Punkte-Plan des Deutschen Bundesministeriums für Gesundheit zur Bekämpfung resistenter Erreger und Maßnahmen des Antibiotic Stewardship wahrgenommen? *Der Urologe* 10/2017
- 4 Bulletin zur Arzneimittelsicherheit vom 2.6.2015/Dt. *Ärztblatt* 2017;114(40)
- 5 Uranga A, España PP, Bilbao A, et al.: Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial: *JAMA Intern Med* 2016; 176(9):1257–65
- 6 Spellberg B. The New Antibiotic Mantra—"Shorter Is Better". *JAMA Intern Med* 2016; 176(9):1254–5
- 7 Hübler et al. Anonymes Meldesystems für kritische Ereignisse Implementierung auf einer Intensivstation. *Anästhesist* 9/2008
- 8 Keck CM, Nguyen M et al. How Many Nanoparticles Enter a Patient during infusion therapy? *J Vasc Access* 2016; 17(4):100(0–26)
- 9 Jack T, Boehne M, et al. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial; *Intensive Care Med*, DOI 10.1007/s00134-012-2539-7, April 2012
- 10 Loftus RW1, Brown JR et al. Multiple reservoirs contribute to intraoperative bacterial transmission; *Anest Analg* 2012; 114(6):1236–48 doi: 10.1213/ANE.0b013e31824970a2. Epub 2012 Mar 30.
- 11 Empfehlungen. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen (...). für Krankenhaushygiene und. Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut; *Bundesgesundheitsbl* 2017 · 60:171–206.
- 12 Karchmer T, Cook E et al. Needleless valve ports may be associated with a high rate of catheter-related bloodstream infection [poster 307]. Proceedings of the 15th Annual Scientific Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America (Los Angeles); 2005; Society for Healthcare Epidemiology of America
- 13 Wright MO, Jackie Tropp, RN et al. Continuous passive disinfection of catheter hubs prevents contamination and bloodstream infection. *American Journal of Infection Control* 2013; 41:33–8
- 14 Klinger A, Wagner M et al. Prospektive, randomisierte Pilotstudie zum Vergleich zweier offener Systeme von peripheren Venenverweilkanülen (pVK) mit und ohne Extensionsset im Hinblick auf Komplikationsrate und Liegedauer. *Krankenhaus-Hygiene + Infektionsverhütung* 2017; 39(5): 161–6.
- 15 Ullman et al. Optimal timing for intravascular administration set replacement. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; Issue 9