

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

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung
 - 1.1. Verständnis der Definition von CABS I und ihrer Limitationen
 - 1.2. Probleme bei der Anwendung der Definition von CABS I
 - 1.3. Allgemeine Indikationen für die Abnahme einer Blutkultur
 - 1.4. Bewertung von Blutkulturergebnissen
 2. Wie häufig sind periphervenös abgenommene Blutkulturen kontaminiert?
 3. Einfluss der Abnahmetechnik (Wissen und Erfahrung des Abnehmenden) auf die Kontaminationsrate
 4. Auswirkungen der Fehlinterpretation kontaminierter Blutkulturen
 5. Hautantiseptis vor Abnahme von Blutkulturen
 6. Sterile Handschuhe als Teil des Blutkultur-Kits
 7. Abnahme von Blutkulturen bei Anlage einer periphervenösen Verweilkanüle
 8. Abnahme von Blutkulturen bei Anlage eines zentralvenösen Gefäßkatheters (ZVK)
 9. Anzahl der Sets
 10. Einfluss des Blutvolumens auf die Sensitivität der Blutkultur
 11. Welche Voraussetzungen und Maßnahmen senken die Kontaminationsrate diagnostischer Blutkulturen?
 12. Abnahmeort, Vor- und Nachteile zentralvenös abgenommener Blutkulturen
 13. Entnahme von Blutkulturen bei mehrlumigen Kathetern
 14. Blutkulturen aus arteriellen Gefäßkathetern
 15. Nutzen von Phlebotomieteams
 16. Rückmeldung von Kontaminationsraten an die Abnehmenden
 17. Studien mit dem Ziel, die Kontaminationsrate bei Blutkulturen zu senken
 18. Aspekte zur Beurteilung der Beteiligung des ZVK an einer Sepsisepisode
 - 18.1. Diagnostik in situ versus mit Entfernung des ZVK
 - 18.2. Quantitative Blutkulturen
 - 18.3. Differential Time to Positivity (DTP)
 - 18.4. Mikrobiologische Untersuchung der Gefäßkatheterspitze
- Literatur

1. Einführung

In einer Arbeitsgruppe der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO), deren Auftrag die Aktualisierung der „Empfehlungen zur Prävention Gefäßkatheter-assoziiierter Infektionen“ von 2002 ist [1], wurde intensiv über die Zielparame- ter der Surveillance ZVK-assoziiierter Blutstrominfektionen und über einen evidenzbasierten Stan-

dard für die Diagnostik bei Patienten mit ZVK und Infektionsverdacht diskutiert. Im Rahmen dieser Diskussionen wurde deutlich, dass es trotz bereits verfügbarer Leitlinien und Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften [2–4] und trotz mikrobiologischer Qualitätsstandards [5] keinen allgemeingültigen Konsens zu einigen sehr konkreten Fragen der Blutkulturdiagnostik bei Patienten mit Fieber und ZVK gibt.

Diese Fragen betreffen zum einen das Verständnis und die Limitationen der Definitionen (s. **■ Tabelle 1**) von BSI, wie sie zur Infektions-Surveillance national und international verwendet werden. Diese Definitionen beschreiben Kriterien für eine gefäßkatheterassoziierte primäre Sepsis („catheter-associated BSI“; CABS I)¹. Die wiederum ist keineswegs gleichzusetzen mit einer Blutstrominfektion, die „gesichert/wahrscheinlich vom ZVK ausgeht“ („catheter-related BSI“; CRBSI). Im allgemeinen medizinischen Sprachgebrauch, in der KRINKO-Empfehlung von 2002 und im MiQ 03a: Blutkulturdiagnostik – Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen von 2007 [5] wird von einer „Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis“ gesprochen und die beiden möglichen Ausprägungen (CABS I und CRBSI) werden nicht deutlich genug voneinander abgegrenzt. Des Weiteren geht es bei den kontrovers diskutierten Fragen um die Indikation zur Blutkulturdiagnostik, das konkrete Vorgehen (patientennah und im mikrobiologischen Labor) und die Interpretation der Befunde.

1.1. Verständnis der Definition von CABS I und ihrer Limitationen

Prinzipiell sind Definitionen zur Surveillance von nosokomialen Infektionen (NI) unabhängig von Algorithmen der klinischen Behandlung [6]. Sie wurden definitiv *nicht* zur Diagnostik und Therapie

¹ Im amerikanischen Sprachgebrauch auch CLABS I für „central line-associated BSI“.



Tab. 1 Definitionen	
Begriff	Definition
Bakteriämie	Nachweis eines bakteriellen Infektionserregers in der Blutkultur ^a bei einem Patienten mit oder ohne Infektionszeichen, bei dem die Kriterien einer Sepsis nicht erfüllt sind
Blutstrominfektion (BSI)	Dieser Ausdruck subsumiert alle klinischen Schweregrade von Infektionen mit Nachweis eines Infektionserregers in die Blutkultur ^a (engl.: „bloodstream infection“, BSI)
Gefäßkatheterassoziierte Blutstrominfektion (CABSI)	Primäre Blutstrominfektion ^a ohne Hinweis auf einen Fokus an anderer Stelle bei einem Patienten mit einem Gefäßkatheter (bei Abnahme oder in einem Zeitfenster von 48 h vor Abnahme der Blutkultur vorhanden) ^b
Blutstrominfektion, die gesichert oder wahrscheinlich von einem Gefäßkatheter ausgeht (CRBSI)	Blutstrominfektion ^a , die gesichert oder wahrscheinlich vom Gefäßkatheter ausgeht Gesichert ist der ZVK als Quelle der Bakteriämie, <ul style="list-style-type: none"> ■ wenn die gleiche Erregerspezies, die in der peripheren venös abgenommenen Blutkultur gefunden wurde, mit der semiquantitativen Methode nach Maki et al. [187] an der Katheterspitze (>15 KBE) nachgewiesen wird ■ wenn bei einer Lokalinfection (Haut-/Weichteilinfektion) im Bereich der ZVK-Eintrittsstelle der gleiche Erreger (>15 KBE) isoliert werden wie in der Blutkultur Der ZVK ist wahrscheinlich die Quelle der Bakteriämie, <ul style="list-style-type: none"> ■ wenn bei gepaarten (parallelen) Blutkulturen (Einzelheiten im Text) für die Blutkultur aus dem ZVK mind. 2 h schneller ein positives Signal im Blutkulturautomaten dokumentiert wird (Differential Time to Positivity) [69, 165] ■ wenn „gepaarte Blutkulturen“ aus unterschiedlichen Schenkeln eines ZVK entnommen wurden und sich zwischen diesen Kulturen eine DTP <2 h ergibt [198]
Primäre Bakteriämie/Sepsis	Nachweis eines bakteriellen Infektionserregers in der Blutkultur ohne Hinweis auf einen Fokus (S. „B 1 Durch Labor bestätigte primäre Sepsis“) ^b
Sekundäre Bakteriämie/Sepsis	Nachweis eines bakteriellen Infektionserregers in der Blutkultur mit Hinweis auf einen Fokus (z. B. Pneumonie, Meningitis, Haut-/Weichteilinfektion, Harnwegsinfektion)
Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock	Klinische und laborchemische Hinweise auf ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) im Verlauf einer Infektion, Einzelheiten s. Literatur [2, 114] und Kriterienkatalog der European Society of Intensive Care Medicine (http://www.sepsis-gesellschaft.de/)

^aZu den besonderen Voraussetzungen bei Nachweis von Hautflora (z. B. CoNS) und anderen Erregern, die häufig bei kontaminierten Blutkulturen nachgewiesen werden, siehe Text.
^b<http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/cdc-definitionen/>

entwickelt [7, 8] und sie sind umgekehrt auch für die behandelnden Ärzte im Rahmen ihrer patientennahen Tätigkeit nicht zielführend. Eine CABSI ist keine „Katheterinfektion“ (Infektion, die vom Gefäßkatheter ausgeht). Aus der Perspektive der Infektionsprävention, für deren Zwecke die Surveillance-Daten benötigt werden [9, 10], ist die möglichst hohe Sensitivität der diagnostischen Kriterien ausschlaggebend: Möglichst alle Patienten mit einem solchen Ereignis (CABSI) sollen erkannt und dokumentiert werden. Im Rahmen der KISS-Surveillance von NI und ebenso der entsprechenden Module der Center for Disease Control bzw. des National Healthcare Safety Network (NHSN) in den USA [11] wird die „primäre Sepsis“ über eine positive Blutkultur unabhängig vom Ort der Abnahme definiert. Findet sich in einer Blutkultur (BK) ein bakterieller Infektionserreger (oder *Can-*

didia spp.) und dieser Erreger ist nicht mit einer Infektion an anderer Stelle assoziiert, handelt es sich um eine „primäre Sepsis“. Zu einer „ZVK-assoziierten Sepsis“ (CABSI) wird eine primäre Sepsis dann, wenn bei Abnahme der Blutkultur bzw. innerhalb eines Zeitfensters von 48 h vor den ersten Symptomen ein ZVK beim Patienten vorhanden war. Ob eine der positiven Blutkulturen aus dem ZVK entnommen wurde und ob die Blutstrominfektion tatsächlich vom Gefäßkatheter ausgeht, spielt für die Surveillance der CABSI nach den vom Robert Koch-Institut [10] und der KRINKO [12] empfohlenen Surveillance-Methoden somit keine Rolle [9, 13–15]. Das Gleiche gilt für Surveillance-Systeme, die mit speziellen Abfragealgorithmen auf eine elektronische Patientenakte zurückgreifen [16]. Etwas komplexer ist die Diagnose einer primären Sepsis durch Hautflora,

z. B. Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS) und weitere häufig als Kontaminanten in Blutkulturen nachgewiesene Erreger. Für diese Erreger wird seit 2008 in Erweiterung der oben genannten Definition der CABSI gefordert [17, 18], dass sie *in mindestens zwei voneinander unabhängig abgenommenen Blutkulturen* nachgewiesen werden („primäre Sepsis durch CoNS“). Diese Änderung der Definition für eine „primäre Sepsis“ durch bestimmte häufige Kontaminanten (Hautflora) von 2008 („Nachweis in 2 unabhängigen Blutkulturen“) hat in einer pädiatrischen Multicenterstudie zu einer vermeintlichen „Abnahme der CABSI-Rate“ um 17% geführt [19, 20]. An dieser Stelle überschneiden sich demnach Aspekte der Definition mit dem praktischen klinischen Vorgehen („mindestens zwei voneinander unabhängig abgenommene Blutkulturen“) und der Befundin-

terpretation (Kontamination oder Infektion?).

Durch die Dokumentation klinischer Infektionszeichen und die mikrobiologische Diagnostik bei Infektionsverdacht werden über die Surveillance ermittelte Infektionsraten wesentlich beeinflusst [6, 21–24]. Daher können eine sorgfältige Dokumentation, die mikrobiologische Diagnostik nach einem internen Standard und der direkte Kontakt des Hygienefachpersonals zu den behandelnden Ärzten die Sensitivität und die Spezifität der Infektionserfassung verbessern.

1.2. Probleme bei der Anwendung der Definition von CABS I

Probleme bei der praktischen Umsetzung des Surveillance-Auftrages (nach § 23 IfSG) [10] sind zum Teil darin begründet, dass die vorgegebenen Definitionskriterien nicht richtig angewandt werden [25–27] oder dass die erforderlichen Schritte zur Identifikation aller möglichen Patienten mit einem solchen Ereignis nicht klar genug festgelegt sind [19, 28]. Zudem gibt es in vielen Kliniken weiterhin selbst für eine „zyklische Surveillance“ (rotierend über einen repräsentativen Zeitraum in Hochrisikoabteilungen) zu wenig Hygienefachpersonal [29, 30]. Die für die Surveillance von nosokomialen Infektionen genutzte Definition von CABS I nimmt in Kauf, dass einige Blutstrominfektionen mit dem ZVK „assoziiert“ werden, die nicht von ihm ausgehen (mangelnde Spezifität). In einer kürzlich von Sihler et al. publizierten Studie, bei der verschiedene Methoden zur mikrobiologischen Sicherung des ZVK als wahrscheinliche Quelle von Bakteriämien eingesetzt wurden, waren tatsächlich nur 26% aller CABS I „Katheterinfektionen“ (CRBSI) [31].

Für bestimmte Patientengruppen besteht erhebliche Unsicherheit in Bezug auf eine einheitliche Zuordnung von Blutstrominfektionen in die Kategorie „primäre Sepsis“ [24, 32]. Dabei geht es häufig um die Frage, ob die in der Blutkultur nachgewiesenen Infektionserreger nicht doch von den Schleimhäuten des Gastrointestinaltraktes (GIT) der Patienten stammen („Schleimhaut-as-

soziierte Bakteriämie nach Translokation“) [33]. Dieser spezielle Typus der Bakteriämie und Sepsis kommt z. B. vor bei Patienten mit chemotherapieinduzierter Mukositis oder Patienten mit schwerer Graft-versus-Host-Erkrankung des GIT nach Stammzelltransplantation [34–38], aber (seltener) auch bei Patienten mit langzeitparenteraler Ernährung [39]. Bei diesen Patienten ist keine „klinisch definierte Infektion an anderer Stelle“ erkennbar und trotzdem ist der ZVK nicht die Quelle der Bakteriämie. Hier spielt für die korrekte Zuordnung, auch die klinische Beurteilung („clinical judgement“) des Infektionsereignisses durch die behandelnden Ärzte, eine wichtige Rolle [40] – etwas, wovon man sich aufgrund der „Subjektivität der klinischen Diagnose“ in den meisten Surveillance-Modulen bewusst distanziert hat.

Die Frage, wie hoch der Anteil der CRBSI an allen dokumentierten CABS I tatsächlich ist, kann stärker in den Vordergrund treten, wenn

- über die bestmögliche Diagnostik und Therapie von nosokomialen BSI diskutiert wird, die von einem Gefäßkatheter ausgehen,
- wenn es trotz einer konsequenten Umsetzung von Präventionsmaßnahmen im langfristigen Verlauf nicht zu einer deutlichen Abnahme der CABS I-Rate kommt [41–46].

Für beides von entscheidender Bedeutung ist die bei Weitem am häufigsten eingesetzte und am besten etablierte Methode zur Diagnose einer Blutstrominfektion: die *Blutkultur*. Dieses Thema ist aus der Sicht der KRINKO so bedeutend, dass es an dieser Stelle in Zusammenarbeit mit klinischen Infektiologen und medizinischen Mikrobiologen in einem eigenen Dokument besprochen wird. Das hier vorgestellte Dokument stellt eine *informative Anlage* zur „Empfehlung zur Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen“ dar. Es steht nicht in Konkurrenz zu Leitlinien von medizinischen Fachgesellschaften oder zu mikrobiologischen Qualitätsstandards (MiQ) [5]. Daher sind die hier resultierenden Aussagen bewusst nicht mit Evidenzgraden hinterlegt.

1.3. Allgemeine Indikationen für die Abnahme einer Blutkultur

Blutkulturen sollen immer dann abgenommen werden [5], wenn

- der Verdacht auf eine schwere systemische Infektion besteht (z. B. Sepsis), deren Fokus primär nicht bekannt ist,
- der Verdacht auf eine Infektion besteht, die von einem Gefäßkatheter ausgeht,
- die Anamnese, Untersuchung und/oder Bildgebung einen wahrscheinlichen Infektionsfokus nahelegt und die Blutkultur im Kontext des jeweiligen infektiologischen Krankheitsbildes (z. B. schwere Pneumonie, Endokarditis, Osteomyelitis, Meningitis, zyklisches Fieber, Pyelonephritis) Hinweise auf den Erreger und dessen In-vitro-Empfindlichkeit liefern kann,
- bei einem Patienten ein Fieber unklaren Ursprungs besteht (insbesondere gilt dies für Patienten mit hohem Risiko für einen komplizierten Verlauf im Falle einer Infektion, wie z. B. Neugeborene [47], Immunsupprimierte [48], Intensivpatienten [49, 50]).

Die Abnahmefrequenz von Blutkulturen (bei klinisch begründetem Infektionsverdacht) beeinflusst die Ergebnisse der Surveillance von NI. Die Zahl der pro 1000 Patiententage abgenommenen Blutkulturen sollte daher bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden [21, 41], insbesondere wenn medizinische Abteilungen oder Kliniken miteinander verglichen werden [51].

1.4. Bewertung von Blutkulturergebnissen

Bei der Frage, wann eine positive Blutkultur als potenziell kontaminiert zu bewerten ist [5, 52, 53], spielen die Pathogenität des nachgewiesenen Bakteriums und Risikofaktoren aufseiten des Patienten eine wichtige Rolle. Während der Nachweis pathogener Erreger bereits in *einer* Blutkultur die Blutstrominfektion sehr wahrscheinlich macht (z. B. von *S. aureus* und Enterobacteriaceae) ist bei Nachweis von Hautflora mit geringer Virulenz in der Blutkultur eine Abgrenzung von Kontamination und manifester In-

fektion erforderlich. Bei den zuletzt genannten Erregern wird der Nachweis in mindestens zwei unabhängig voneinander abgenommenen Blutkultursets gefordert, während der singuläre Nachweis in einem Set² eher für eine Kontamination spricht.

- Beispiele für solche Erreger sind
- Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS),
 - *Micrococcus spp.*,
 - *Propionibacterium acnes*,
 - *Corynebacterium spp.*,
 - *Bacillus spp.* (nicht *B. anthracis*; z. B. ausgeprägte Umgebungskontamination) [54, 55],
 - α -hämolisierende (vergrünende) Streptokokken (von den Schleimhäuten des Abnehmenden oder des Patienten?).

Welchen Einfluss Risikofaktoren aufseiten des Patienten auf die Bewertung von Blutkulturergebnissen haben, lässt sich am Beispiel der α -hämolisierenden (vergrünenden) Streptokokken darstellen. Bei Patienten mit chemotherapieinduzierter Granulozytopenie und Mukositis – vor allem bei akuter myeloischer Leukämie nach hoch dosierter Behandlung mit Cytarabin – gehört dieses Bakterium zu den am häufigsten in der Blutkultur nachgewiesenen grampositiven Infektionserregern [56–58].

Auch bei Nachweis von *Enterococcus faecium* nur in einer Blutkultur ergeben sich spezielle Überlegungen bei hochgradig immunsupprimierten Patienten [40, 59, 60]. Wenn bei immunsupprimierten Patienten der ZVK die Quelle einer Bakteriämie durch *Bacillus spp.* ist, wird trotz der niedrigen Pathogenität dieses Erregers die Entfernung des ZVK anstelle einer in-situ-Therapie mit Erhalt des ZVK empfohlen [61].

Der unabhängige Nachweis derselben Bakterienspezies in zwei zeitnah, aber unabhängig voneinander abgenommenen Blutkulturen spricht eher gegen eine Kontamination.

Die meisten Studien [62], die dieser speziellen Frage außerhalb der Neona-

tologie nachgegangen sind [63–66]³, zeigen, dass bei gleicher Spezies und gleichem Antibiogramm in zwei unabhängig voneinander abgenommenen Blutkultursets häufig trotzdem unterschiedliche CoNS-Genotypen nachgewiesen wurden.

Der Nachweis von Bakterien der Hautflora in der Blutkultur erfordert stets die Abgrenzung von einer Kontamination zur Infektion. Die Therapierelevanz dieses Befundes ergibt sich durch den mikrobiologischen Befund (Zahl der positiven Blutkulturen) und die individuelle Situation des Patienten mit besonderem Blick auf die klinische Symptomatik und vorbestehende Risikofaktoren.

Zur Erläuterung dieses Zusammenhangs folgendes Beispiel:

Im individuellen Fall kann es durchaus erforderlich sein, einen septischen Patienten mit einem Glykopeptid zu behandeln, auch wenn nur eine Blutkultur aus dem ZVK abgenommen wurde und in dieser Methicillin-resistente CoNS nachgewiesen wurden [67, 68]. Es ist jedoch andererseits im Sinne eines kritischen und restriktiven Einsatzes von Antibiotika auch möglich, nicht mit Antibiotika zu behandeln, obwohl in einer Blutkultur aus dem zentralen Venenkatheter (ZVK) CoNS nachgewiesen wurden, wenn der Patient keine Sepsiszeichen aufweist und der ZVK entfernt wurde. In diesem Fall wird der positive Nachweis als ZVK-Kolonisation und nicht als Infektion (des Patienten) interpretiert [23, 69, 70].

Bei Beekmann et al. [23] wuchsen CoNS in 405 von 960 positiven Blutkulturen (42%). Nur 89 Nachweise (22%) wurden nicht als Kontamination eingestuft. Demnach waren 78% aller positiven Blutkulturen durch CoNS Kontaminationen und 33% aller positiven Blutkulturen (insgesamt) Kontaminationen durch CoNS. Patienten mit richtigpositiver Blutkultur durch CoNS hatten häufiger klinische Sepsiszeichen und waren häufiger immunsupprimiert [23].

2. Wie häufig sind periphervenös abgenommene Blutkulturen kontaminiert?

Wenn die oben aufgeführten Überlegungen zugrunde gelegt werden, resultiert hieraus, dass ein erheblicher Anteil aller positiven Blutkulturen mit Nachweis von Hautflora in der klinischen Praxis lediglich eine Kontamination anzeigt [71]. Zu unterscheiden ist dabei

- der Anteil der kontaminierten Blutkulturen an allen in der Mikrobiologie prozessierten Blutkulturen (Kontaminationsrate)⁴,
- der Anteil der falschpositiven Blutkulturen an allen positiven Blutkulturen.

Zum Beispiel fanden Washer et al. [72] in einer Studie zur Hautantiseptik vor Entnahme unter insgesamt 12.904 prozessierten Blutkulturen 735 positive (5,7%). Von allen abgenommenen Blutkulturen waren 98 falschpositiv (Kontaminationsrate 0,76%), dies wiederum entsprach 13,3% aller positiven Blutkulturen. International wird orientierend eine Kontaminationsrate für periphervenös abgenommene Blutkulturen unter 3% angestrebt [5, 52, 71, 73, 74]. Dieses Ziel wird nicht ohne spezielle Bemühungen (z. B. Schulung des Personals, Hautantiseptik und Qualitätskontrollen/Audits) erreicht. In einem britischen Survey lag die Kontaminationsrate immerhin bei der Hälfte der 12 teilnehmenden Kliniken in diesem Bereich; bei den anderen betrug die Kontaminationsrate bis zu 8,2% und der Anteil der falschpositiven an allen positiven Blutkulturen bis zu 47,8% [53].

Solche quantitativen Informationen zur Kontaminationsrate von Blutkulturen liegen in Deutschland außerhalb von wissenschaftlichen Studien weder Mikrobiologen noch Klinikern vor. Wenn die vor Ort verantwortlichen Ärzte/Hygienebeauftragten die Erreger- und Resistenzstatistik aus Blutkulturen [75] in ihrem Zuständigkeitsbereich aufmerksam verfolgen, sollten sie auf eine deutliche Zunahme kontaminierter Blutkulturen aufmerksam werden.

² Als Set werden hier eine aerobe und eine anaerobe Blutkulturflasche bezeichnet, die beide während derselben Blutentnahme abgenommen wurden.

³ In neonatologischen ICUs sind die Patienten oft mit einem dominanten nosokomialen CoNS Klon besiedelt.

⁴ Auch hier geht die absolute Zahl der Blutkulturen maßgeblich in das Endergebnis ein.

Beispiel aus der Praxis: In einer Universitätsklinik fiel den Mikrobiologen auf, dass viele letztendlich als Kontamination bewertete positive Blutkulturen am Wochenende abgenommen wurden (Hautflora, oft nur in einer Flasche positiv, auf Nachfrage keine Infektionszeichen beim Patienten). Die Rücksprache mit der Intensivstation ergab, dass am Wochenende vom Pflegepersonal im Auftrag der ärztlichen Leitung bei allen Patienten mit ZVK „Surveillance-Kulturen“ aus dem ZVK entnommen wurden.

3. Einfluss der Abnahmetechnik (Wissen und Erfahrung des Abnehmenden) auf die Kontaminationsrate

Suwanpimolkul et al. [76] fanden in einer vergleichenden Studie verschiedener Hautantiseptika je nach Antiseptikum und klinischer Abteilung (Station vs. Notaufnahme) Kontaminationsraten zwischen 2,6% und 12,5%. Bei den kontaminierenden Spezies handelte es sich überwiegend um CoNS (80,6%), gefolgt von Korynebakterien (7,4%), *Micrococcus spp.* (6,5%) und *Bacillus spp.* (5,5%). Gander et al. [77] verglichen die Kontaminationsrate bei Abnahme von 5432 Blutkulturen durch speziell geschultes Personal (Phlebotomisten; 55%) mit der Abnahme durch andere Mitarbeiter (45%) in zwei internistischen Notaufnahmen. Die Kontaminationsrate bei speziell geschultem Personal lag bei 3,1%, die der anderen bei 5,6–7,4%. In einer retrospektiven Analyse positiver Blutkulturen fanden Pavlovsky et al. [78] in einer Kinderklinik mit 108 Betten (inklusive einer häufig frequentierten Notfallambulanz) eine Rate positiver BK von 3,1% (1665 in 35 Monaten). Für 1369 positive Blutkulturen lagen ausreichende Details für eine Analyse der falschpositiven Blutkulturen vor: 798 (58% aller positiven) wurden als Kontaminationen eingestuft und von diesen handelte es sich in 56% (32% aller positiven) um eine Kontamination mit CoNS. Je jünger die Kinder und je geringer die klinische Erfahrung des abnehmenden Arztes, desto höher war die Kontaminationsrate.

Die Wahrscheinlichkeit der Kontamination von peripheren gewonnenen Blutkulturen ist bei Säuglingen und Kleinkindern aufgrund der besonderen

Schwierigkeiten bei der Blutentnahme (schwierige Venenverhältnisse, nicht kooperativer Patient) besonders hoch. Hinzu kommt, dass in dieser Altersgruppe oft nur eine einzelne Blutkultur vor Beginn der Antibiotikatherapie entnommen wird. Die Abgrenzung zwischen Infektion und Kontamination ist bei singular positiven Blutkulturen aus mikrobiologischer Sicht in diesem Fall nicht möglich.

4. Auswirkungen der Fehlinterpretation kontaminierter Blutkulturen

Die Kontamination von Blutkulturen bei der Abnahme kann sich in erheblicher Weise negativ auf die weitere Behandlung der Patienten auswirken. Dies ist der Fall, wenn eine Kontamination als Hinweis auf eine Blutstrominfektion fehlinterpretiert und der Patient nach dieser nicht zutreffenden Verdachtsdiagnose behandelt wird.

Allerdings kann auch das Gegenteil schwerwiegende Folgen haben, wenn nämlich dem Patienten eine Therapie vorenthalten wird, weil die positive Blutkultur fälschlicherweise als kontaminiert interpretiert wurde. Nach übereinstimmenden Ergebnissen zahlreicher Studien [23, 79–83] geschieht besonders Ersteres sehr häufig.

Dabei werden die Patienten unnötig hospitalisiert, unnötig mit Antibiotika behandelt [70] und den unerwünschten Nebenwirkungen der antibiotischen Therapie ausgesetzt (z. B. einer *C. difficile* assoziierten Enterokolitis [84]). Die damit verbundenen zusätzlichen Kosten entsprechen denen einer regulär behandelten Blutstrominfektion (z. B. ca. 8700 \$ pro Fall bei Gander et al. [77]). Rechnet man diese Kosten auf die tatsächliche Anzahl der falschpositiven Blutkulturen pro Jahr um, erklärt sich die Investition betriebswirtschaftlich intelligenter Kliniken in die *Schulung des Personals* oder sogar in die Anstellung von spezialisiertem Personal für die Blutkulturabnahme (Phlebotomisten) [52, 77, 85, 86]. In einer Studie, die neben etlichen anderen Aspekten auch den Krankheitsschweregrad bei Aufnahme berücksichtigt hat, führten Alahmadi et al. [87] von der Queen's University in Belfast eine vergleichende Ana-

lyse der Verläufe von 284 Patienten durch (142 ohne BSI und 142 mit falschpositiver Blutkultur). Im Mittel waren die Patienten mit falschpositiver Blutkultur 5,4 Tage länger stationär ($p < 0,001$) und die Kosten der Behandlung lagen um 7500 \$ höher (CI_{95} 4925–10.078; $p < 0,001$). Bei einer absoluten Zahl von 254 falschpositiven Blutkulturen pro Jahr entspräche dies 1372 zusätzlichen stationären Behandlungstagen und Gesamtkosten von 1.905.570 \$.

5. Hautantiseptik vor Abnahme von Blutkulturen

Grundsätzlich ist vor der Abnahme von Blutkulturen (wie vor anderen invasiven Prozeduren und vor Patientenkontakt) eine hygienische Händedesinfektion durchzuführen [88, 89]. Darüber hinaus hat die sachgerechte Durchführung einer Hautantiseptik im Bereich der Punktionsstelle entscheidenden Einfluss auf die Kontaminationsrate peripheren Blutkulturen. Die Menge des Antiseptikums muss für eine vollständige Benetzung eines mehrere cm^2 großen Areals um die Punktionsstelle herum ausreichen. Das Auftragen des Antiseptikums kann mit einer Sprühflasche oder mit einem getränkten sterilen Gazetupfer⁵ erfolgen. Nach den Ergebnissen aktueller Studien ist jedes zugelassene Hautantiseptikum geeignet, wenn es korrekt angewendet wird [72, 90]. Die Verwendung von sog. Blutkultur-Kits⁶ hat sich u. a. deshalb als nützlich erwiesen, weil sie stets das gleiche Antiseptikum enthalten. Hierdurch steigt nach Schulung der Mitarbeiter die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Anwendung [91]. Es gibt für diesen Zweck (Hautantiseptik) auch geeignete, einzeln steril verpackte Fertigtücher [92].

Die *Einwirkzeit* richtet sich nach den Angaben des Herstellers; meist wird eine zweimalige Wisch- oder Sprühdeseinfektion empfohlen, bei der das vollständige Antrocknen des Antiseptikums abgewartet wird [5]. Dies korrekt umzusetzen, ist

⁵ Im Unterschied zu einer diagnostischen Blutentnahme aus einer peripheren Vene.

⁶ Jederzeit verfügbare Zusammenstellung aller erforderlichen Medizinprodukte/Materialien.

unter den Bedingungen des klinischen Alltags (vor allem in Notfallambulanzen oder bei wenig kooperativen Patienten) eine erhebliche Herausforderung.

In internationalen Studien werden zur Hautantiseptik vor Entnahme von Blutkulturen häufig Kombinationspräparate aus Chlorhexidin 2 % und Isopropanol 70 % eingesetzt (z. B. in Form eines Chloraprep™- oder eines Chlorascrub™-Applikators) [93–98]. Diese Kombination war in einigen Studien besser wirksam (niedrigere Kontaminationsrate) als Polyvidonjod in wässriger Lösung [93, 95]. Allerdings stellt sich die Frage, ob die sehr lange Einwirkzeit des Polyvidonjods (in wässriger Lösung) abgewartet wurde und ob das Isopropanol nicht auch ohne CHX wirksam gewesen wäre [99, 100].

Bei der Abnahme von Blutkulturen ist – im Unterschied zur Anlage von Gefäßkathetern – der Zusatz von remanenten Wirkstoffen zur Hautantiseptik nicht sinnvoll.

6. Sterile Handschuhe als Teil des Blutkultur-Kits

In zwei prospektiven Qualitätssicherungsstudien [97, 98] und in einer pädiatrischen Studie [101] betonten die befragten Mitarbeiter, wie wichtig die Repalpation der Vene vor der Punktion sei (nach Desinfektion, mit oder ohne Loch Tuch). Dies entspricht der klinischen Erfahrung und erfordert dann den Einsatz von sterilen Handschuhen.

Auch eine prospektiv randomisierte Studie von Kim et al. [102] kam für internistische Normal- und Intensivstationen zu dem Ergebnis einer signifikant niedrigeren Kontaminationsrate, wenn der Routinearbeitsablauf die Verwendung steriler Handschuhe nach der Hautantiseptik vorsah (0,6 % vs. 1,1 %; adjustierte Odds Ratio 0,57; $p = 0,009$).

In der Praxis wird die Punktionsstelle häufig auch nach Hautantiseptik palpieren. In diesem Fall ist der Einsatz von sterilen Handschuhen bei der Abnahme von Blutkulturen erforderlich. Die innere Verpackung der sterilen Handschuhe kann als Ablage für andere sterile Items genutzt werden.

7. Abnahme von Blutkulturen bei Anlage einer peripheren Verweilkanüle

In der Praxis spart es Zeit, Material und dem Patienten eine weitere schmerzhafteste Punktion, wenn eine Blutkultur bei der Anlage einer peripheren Venenverweilkanüle (PVK) mit abgenommen werden kann [101]. Dies wird in der klinischen Praxis sehr oft so durchgeführt. In 3 Studien erhöhte sich das Risiko einer Kontamination, wenn die Blutkultur mit der PVK-Anlage (anstatt durch eine separate Venenpunktion) abgenommen wurde [85, 103], bei Self et al. um den Faktor 1,83 (CI_{95} 1,08–3,11) [104].

Andere Studien zeigen für dieses Vorgehen keine erhöhte Kontaminationsrate, wenn der Ablauf sehr sorgfältig vorbereitet und nach einem geeigneten Standard *mit ausreichender Assistenz* durchgeführt wird [101, 105, 106]. Vor allem bei Kindern ist die Vermeidung jeder unnötigen schmerzhaften Venenpunktion ein wichtiges Ziel [101]. Bei McQuillen et al. wurden zeitnah zwei Blutkultursets abgenommen, eines bei Anlage der PVK und eines 30 min später aus der PVK nach Wischdesinfektion des Anschlussstücks [107].

Patton und Schmitt konnten zeigen, dass bei peripherer Abnahme von Blutkulturen das Verwerfen des ersten Milliliters, in dem ggf. mikroskopisch kleine Hautstanzen enthalten sind, die Rate kontaminierter Blutkulturen von 2,8 % auf 1 % senkte [108].

Zusammengefasst ist es möglich, eine Blutkultur ohne Kontamination direkt bei Anlage einer peripheren Venenverweilkanüle abzunehmen, wenn der Patient kooperativ ist (bei Kindern nur mit Assistenz) und dabei das aseptische Vorgehen und die Hautantiseptik besonders sorgfältig beachtet werden.

8. Abnahme von Blutkulturen bei Anlage eines zentralvenösen Gefäßkatheters

Einige Kliniker gehen davon aus, dass die maximalen Barrierevorkehrungen bei Anlage eines ZVK [109] eine Kontamination der direkt nach Anlage abgenommenen Blutkultur aus dem ZVK nahezu ausschließen. Interessanterweise

kamen Stohl et al. in einer methodisch gut konzipierten Studie zu einem gegenteiligen Ergebnis [110]. Zwar gab es bei Patienten mit Infektionsverdacht auch eine hohe Rate richtiger Blutkulturen, die aus dem frisch angelegten ZVK entnommenen Blutkulturen waren jedoch doppelt so häufig kontaminiert wie peripheren abgenommene (225 von 2736 (8 %) vs. 378 von 10.340 (4 %); $p < 0,001$). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die recht massive Manipulation im Bereich der Eintrittsstelle (Punktion mit großer Nadel, Führungsdraht, Bougierung) gelegentlich den Effekt der vorausgehenden Hautantiseptik durch die Mobilisation von Hautflora aus tieferen Hautschichten aufhebt. Dass hier das Volumen der Punktionsnadel durch das Ausstanzen kleiner Hautpartikel eine Rolle spielen kann, zeigen entsprechende Studien bei Blutspendern, bei denen auch stets die erste abgenommene Blutportion verworfen wird [199]. Levin et al. untersuchten ebenfalls die Abnahme von Blutkulturen aus einem frisch angelegten ZVK und empfahlen, die Blutkultur *nicht* aus dem Schenkel abzunehmen, der zur Anlage des ZVK über den Führungsdraht genutzt wurde („nonwire central line hub“) [111].

9. Anzahl der Sets

Es gibt eine gut begründete [112] Übereinkunft darüber, dass beim fiebernden Intensivpatienten mindestens zwei unabhängige Blutkultursets abgenommen werden sollten [49]. Im MiQ von 2007 wird für Erwachsene die Abnahme von mindestens 2–4 Blutkultursets empfohlen (bei V.a. Endokarditis sogar 6), wobei sich aus der Literatur keine Hinweise für einen optimalen Zeitabstand zwischen den Abnahmen ergeben. In klinisch dringenden Fällen, in denen eine unmittelbare antibiotische Therapie erforderlich ist (z. B. akute Endokarditis, Fieber bei Granulozytopenie, schwere Sepsis, septischer Schock), sollen unmittelbar vor Beginn der Therapie 2–3 durch separate Venenpunktionen gewonnene Blutkultursets „in rascher Folge“ entnommen werden [5].

McQuillen et al. [107] entnahmen in einer pädiatrischen Studie bei fiebernden Kindern 2 Blutkulturen im Abstand von

Tab. 2 Erforderliches Mindestvolumen für Blutkulturen [115–125]

Patientengruppe	Mindestmenge in ml
Frühgeborene	1
Reife Neugeborene, Säuglinge (bis 10 kg)	1–3
Kleinkinder >10–20 kg	2 × 5 (aerob und anaerob)
Kinder >20 kg, Jugendliche	2 × 10 ^a (aerob und anaerob)
Erwachsene	2 × 20 (aerob und anaerob)

^aIn der MiQ zur Blutkulturdiagnostik von 2007 wird empfohlen, bei Kindern über 6 Jahren und einem Gewicht >20 kg die für Erwachsene üblichen Blutkulturflaschen zu verwenden und für die Blutkultur 1 Set aus 2 Blutkulturflaschen (eine aerobe und eine anaerobe Kulturflasche) mit 5 ml Blut zu beimpfen [5]. Kinder über 15 kg haben ein Blutvolumen von ca. 75 ml/kg (d. h. bei 20 kg 1500 ml). Insofern bringt der „Verlust“ von 20 ml Blut (2 × 10 ml) ein über 20 kg schweres Kind nicht in Schwierigkeiten.

ca. 30 min. Durch dieses Vorgehen wurden die Sensitivität und der Anteil richtig positiver Erregernachweise (im Vergleich zu nur einer Blutkultur bei Anlage der PVK) deutlich erhöht. In 12 von 26 Fällen waren beide Kulturen positiv, in 14 von 26 Fällen nur eine von beiden; in 10/26 Fällen (38 %) wäre die Diagnose ohne die 2. Blutkultur nicht gestellt worden.

Insofern sollten auch bei Kindern mit V. a. eine systemische Infektion bei reduziertem Allgemeinzustand und anhaltendem Fieber [113, 114] mindestens zwei unabhängige Blutkulturen abgenommen werden.

10. Einfluss des Blutvolumens auf die Sensitivität der Blutkultur

Spezielle aerobe Blutkulturflaschen für Neugeborene und Säuglinge sollten nicht für ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene verwendet werden, weil das geringere Blutvolumen die Sensitivität der Diagnostik einschränkt [49, 69, 126]. Das erforderliche Mindestvolumen für Blutkulturen in Abhängigkeit vom Körpergewicht ist in **Table 2** aufgeführt.

Auf das „Belüften“ von aeroben Blutkulturen soll generell verzichtet werden.

11. Welche Voraussetzungen und Maßnahmen senken die Kontaminationsrate diagnostischer Blutkulturen?

Maßnahmen zur Steigerung der Sensitivität und Spezifität und des Vorhersage-

wertes von Blutkulturen [5, 71, 92, 97, 98, 101, 127]:

- *Einheitlicher (schriftlich) definierter verbindlicher Standard für die Blutkulturabnahme, der mit den Mitarbeitern entwickelt wurde, die in der klinischen Routine die Blutkulturen abnehmen (beachte: konkreter Arbeitsablauf, Ressourcen, Hindernisse im Klinikalltag).*
- Die Mitarbeiter kennen den verfügbaren Standard und sind ausreichend geschult (Wissen und Können).
- Alle benötigten Materialien sind jederzeit griffbereit verfügbar (Blutkultur-Kit).
- Die erforderliche Zeit für die Abnahme unter aseptischen Kautelen wird im Arbeitsablauf berücksichtigt; bei Kindern ist eine Assistenz (Krankenpflegepersonal) verfügbar.
- Der Kunststoffverschluss der Blutkulturflasche wird mit einem alkoholischen Desinfektionsmittel desinfiziert.
- *Es wird eine ausreichende Menge des Antiseptikums auf einem ausreichend großen Hautareal verwendet und die Einwirkzeit wird strikt eingehalten (das vollständige Antrocknen des Antiseptikums wird abgewartet).*
- *Wenn die Vene nach der Hautantiseptik palpieren muss, geschieht dies mit sterilen Handschuhen.*
- *Die abgenommene Blutmenge pro Flasche entspricht den im Standard vorgegebenen Vorgaben (v. a. in Bezug auf die Mindestmenge).*
- Die Nadel, mit der die Punktion der Vene erfolgt ist, wird nicht gewechselt, bevor die BK in die BK-Flasche gespritzt wird. Die Spritze mit dem Blut für die Blutkultur wird nicht auf einer unsterilen Unterlage abgelegt.

- Das Blut für die anaerobe Blutkultur wird sofort in die anaerobe Blutkulturflasche gegeben.
- *Bei Entnahme aus einem ZVK wird ein spezielles Abnahmeprotokoll (mit Desinfektion des Katheterhubs usw.) beachtet, nach dem alle zuständigen Mitarbeiter geschult werden [128].*
- Die Blutkultur wird nicht über ein nadel freies Konnektionsventil [129, 130] oder aus einem nichtdesinfizierten Dreibegeahn abgenommen.

12. Abnahmeort, Vor- und Nachteile zentralvenös abgenommener Blutkulturen

Üblicherweise erfolgt die Blutentnahme durch Punktion einer peripheren Vene, z. B. in der Ellenbeuge. Insbesondere auf Intensivstationen erfolgt die Entnahme von Blutkulturen häufig aus zentralvenösen Kathetern. Einige Studien zeigten jedoch eine deutlich erhöhte Kontaminationsrate bei diesem Vorgehen [131, 132].

Zwar ist der negative Vorhersagewert einer aus dem ZVK entnommenen Blutkultur hoch (97 %), die Abnahme der Blutkulturen aus dem ZVK führt jedoch häufiger zum Nachweis von Kontaminanten (falschpositive Befunde) und somit zu einem niedrigen positiven prädiktiven Wert der zentralvenös abgenommenen Blutkultur [133–135]. Die ersten 4–5 ml des zentralvenös abgenommenen Blutes zu verwerfen, senkt das Problem erhöhter Kontaminationsraten nicht [136, 137].

In den US-amerikanischen Leitlinien von 2009 wird bei Patienten mit ZVK und Infektionsverdacht die Abnahme sowohl eines peripher- als auch eines zentralvenösen Blutkultursets empfohlen (sog. gepaarte Blutkulturen, „2 sets [1 peripheral“]) [69]. Dieser Empfehlung schließen sich auch die MiQ von 2007 [5] und die US-amerikanischen „Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients“ des American College of Critical Care Medicine und der Infectious Diseases Society of America von 2008 [49], eine Übersichtsarbeit zu pädiatrischen Patienten [138] und die aktuellen Leitlinien der internistisch-onkologischen Fachgesellschaften an [3, 139]. Obwohl einige gut konzipierte Studien auch bei pädiatrisch-onkologischen Patienten mit zent-

ralem Venenkatheter auf die höhere Sensitivität gepaarter Blutkulturen hinweisen [140, 141], sehen die Empfehlungen der kinderonkologischen Fachgesellschaft (GPOH) keine routinemäßige Abnahme gepaarter Blutkulturen vor. Allerdings haben diese Kinder nahezu alle Langzeitkatheter vom Typ Broviac oder Port, aus denen die meisten Routineblutabnahmen nach sorgfältiger Desinfektion des Katheterhubs erfolgen [4, 142].

Das genannte Vorgehen („gepaarte“ Blutkulturen, „2 sets [1 peripheral]“) ist in den letzten Jahren intensiv diskutiert [128] und auch kritisiert worden, weil die Rate an kontaminierten Blutkulturen bei Abnahme aus dem ZVK zu hoch sei (höher als bei periphervenöser Abnahme) [46].

Einige klinische Infektiologen raten dazu, auf Blutkulturen aus dem ZVK ganz zu verzichten [46, 143], weil die Konsequenzen falschpositiver Kulturen erhebliche negative Implikationen für die Patienten und für die Klinik haben (falschpositiver Anstieg der CABSIRate)⁷. Mermel et al. widersprechen dieser Kritik mit dem Hinweis:

“... an isolated positive catheter-drawn blood culture on its own is not proof of catheter related bloodstream infection and does not necessarily connote the need for catheter removal. However, the opposite situation (positive peripheral blood culture with a negative catheter-drawn culture) makes it very unlikely that the catheter is the source of a bloodstream infection” [144].

Des Weiteren weisen Mermel et al. darauf hin, dass ohne gepaarte Blutkulturen der ZVK nicht ohne Entfernung des Katheters als Quelle der Infektion gesichert werden kann [144].

Boyce et al. [46] beschreiben die nachhaltige Senkung von CABSIRaten (2010–2012) durch die strikte Beschränkung auf periphervenös abgenommene Blutkulturen. Zu Beginn der Studie beruhten 30% der erfassten CABSIRaten auf Kontaminationen von Blutkulturen vorwiegend bei Abnah-

me aus dem ZVK. Blutkulturen wurden daraufhin nur noch nach einem definierten Standard mit Hilfe eines Kits stets von 2 Krankenschwestern/-pflegern abgenommen (Vieraugenprinzip, gegenseitige Kontrolle). Der Anteil der aus einem ZVK abgenommenen Blutkulturen sank von 10,9% auf 0,4%, der Anteil kontaminierter Blutkulturen von 1,6% (84/5274) auf 0,5% (21/4245; $p < 0,001$).

Bei genauer Durchsicht der Publikation fällt auf, dass parallel zu den genannten Entwicklungen auch der Anteil der kontaminierten Blutkulturen bei Abnahme aus dem ZVK signifikant gesunken ist und zwar von 75% (21/28 im Jahr 2010) auf < 8% (0/13 in 2011–2012) ($p < 0,001$). Dies bestätigt die Erfahrung anderer, dass von einem sensibilisierten und gut ausgebildeten Team nach einem definierten Standard mit sorgfältiger Desinfektion des Katheterhubs auch aus einem ZVK Blutkulturen ohne erhöhtes Kontaminationsrisiko abgenommen werden können [128].

Bei einem Patienten mit zentralem Venenkatheter und systemischen Infektionszeichen sollte (zusätzlich zu mindestens einem periphervenös abgenommenen Blutkulturset) unter aseptischen Kautelen ein Blutkulturset aus dem ZVK abgenommen werden. Vorher ist eine sorgfältige Desinfektion des Katheterhubs (Einwirkzeit!) erforderlich.

13. Entnahme von Blutkulturen bei mehrlumigen Kathetern

Wenn ein mehrlumiger ZVK als Quelle der BSI vermutet wird (nicht bei jedem Patienten mit ZVK und Fieber) und dieser ZVK nicht gezogen werden kann, sollten – wenn möglich⁸ – aus mindestens 2 Lumina Blutkulturen entnommen werden [69].

In bis zu 30% sind die Ergebnisse dahingehend diskrepant, dass lediglich einer von mehreren Schenkeln kolonisiert ist [145].

Auch wenn CRBSI häufiger von einem ZVK-Schenkel ausgehen, über den parenterale Nährlösungen verabreicht werden [146], ist jedes Lumen eines ZVK eine potenzielle Quelle der BSI [147]. Werden Kulturen aus mehreren Lumina nach dem-

selben präanalytischen Standard in zeitnaher Abfolge entnommen, können auch hier vergleichende Analysen (z. B. der Differential Time to Positivity, DTP, siehe unten) vorgenommen werden [148–150].

14. Blutkulturen aus arteriellen Gefäßkathetern

Patienten mit einem arteriellen Zugang haben in der Regel im dazugehörigen Infusionssystem ein „geschlossenes Blutabnahmesystem“, aus dem durch Punktion einer Kunststoffmembran mit einer geeigneten Kanüle unter aseptischen Kautelen Blut (v. a. für arterielle Blutgasanalysen) abgenommen werden kann. Vor jeder Blutabnahme aus diesem System ist eine Wischdesinfektion der Kunststoffmembran (z. B. mit einem Alkoholtuch) erforderlich. Wird zur Blutentnahme hier ein Dreiwegehahn verwendet (nicht geschlossenes System), muss der Abnahmekonus z. B. mit einem alkoholischen Hautantiseptikum sprühdeseinfiziert werden. Martinez et al. [151] fanden im direkten Vergleich zu einer periphervenösen Punktion für die Blutkultur aus der Arterie eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 98%.

Insofern kann unter Einhaltung eines entsprechenden Protokolls der Antisepsis eine Blutkultur aus der Arterie abgenommen werden, sie sollte aber stets mit mindestens einer weiteren Blutkultur von einer anderen Punktionsstelle kombiniert werden.

15. Nutzen von Phlebotomieteams

Einige Studien zeigen eindrucksvoll, wie die Kontaminationsrate von Blutkulturen signifikant durch den Einsatz von Phlebotomisten gesenkt werden kann (speziell ausgebildete Labormitarbeiter, die vorwiegend Blutentnahmen durchführen) [77, 152]. Dieser Effekt bestätigte sich auch in einer multizentrischen Erhebung (College of American Pathologists Q-Tracks study, 356 Kliniken) [52]. In einer pädiatrischen Studie waren das Lebensalter der Kinder und die Erfahrung des abnehmenden Arztes ausschlaggebend für die Kontaminationsrate von Blutkulturen [78].

Die Abnahme von Blutkulturen setzt bestimmte Kenntnisse und Fähigkeiten voraus, die von weniger erfahrenen Mitar-

⁷ Interessanterweise wurde diese Diskussion in den USA v. a. durch die gesetzliche Verpflichtung zur Offenlegung von CABSIRaten in einigen Bundesstaaten und durch die Entscheidung von einigen wichtigen Kostenträgern in Gang gesetzt, die Kosten für CABSIRaten nicht mehr zu übernehmen.

⁸ Natürlich nicht aus dem „Katecholaminschenkel“ bei einem instabilen Patienten.

beitern erst durch Schulung, Training und direkte Supervision (nach einem für alle verbindlichen internen Standard) erworben werden müssen.

16. Rückmeldung von Kontaminationsraten an die Abnehmenden?

Die Kontamination von Blutkulturen bei der Abnahme ist ein gutes Beispiel für einen Fehler, der nicht korrigiert wird, weil diejenigen, die den Fehler begehen, sich dessen nicht bewusst sind und keinerlei Rückmeldung hierzu erhalten [153]. Zum Beispiel erfahren die Mitarbeiter der Notfallaufnahme nicht, ob ein Patient aufgrund einer (falsch?) positiven Blutkultur länger im Krankenhaus mit Antibiotika behandelt wurde und vielleicht deshalb evtl. sogar klinisch relevante Nebenwirkungen wie eine *C. difficile* assoziierte Kolitis entwickelt hat [97, 98, 127].

Wenn der Name des Abnehmenden in einer elektronischen Anforderung konsequent dokumentiert wird, ist eine individuelle vertrauliche Rückmeldung vor allem bei Hinweisen auf erhöhte Kontaminationsraten prinzipiell möglich.

Diese Rückmeldung ist nach den bisher hierzu vorliegenden Studien hilfreich, das Problem (insofern eines besteht) zu „spiegeln“ und besser zu kontrollieren [86, 97, 98, 152, 154]. Außerhalb von Studien fehlen hierfür in der klinischen Praxis bisher geeignete Ressourcen (z. B. computergestützte Algorithmen, Identifizierung der kontaminierten Blutkulturen in der klinischen Praxis).

17. Studien mit dem Ziel, die Kontaminationsrate bei BK zu senken

Es gibt inzwischen eine stetig wachsende Anzahl qualitativ hochwertiger Studien, in denen Interventionen zur Senkung der Kontaminationsrate bei Blutkulturen beschrieben werden (ausgezeichnete Übersicht bei [127]). Dabei wird angestrebt, das oben bereits erwähnte Limit einer Kontaminationsrate von 3% zu unterschreiten und die Patienten vor den negativen Folgen falschpositiver Blutkulturergebnisse zu schützen. Mitunter sind die vorgeschlagenen Maßnahmenbündel relativ schlicht,

wie z. B. die Schulung der Mitarbeiter plus Bereitstellung eines Blutkultur-Kits, in dem alle notwendigen Utensilien (inklusive eines großen, steril verpackten Alkoholtuches zur Hautantiseptik) und eine laminierte Anleitung für die Blutkulturabnahme enthalten sind [92]. Solche Kits, die in der jeweiligen Klinik individuell zusammengestellt wurden, haben sich auch ohne spezialisiertes Personal (Phlebotomisten, Catheter-Care-Teams) bewährt [152].

Komplexere Studien [97, 98] gehen nach dem von Pronovost et al. entwickelten Modell der Implementierung von Innovationen im klinischen Alltag vor [155–157]. Dies beginnt stets mit einer systematischen Analyse und Beobachtung der tatsächlichen Arbeitsabläufe (z. B. mithilfe einer Checkliste) über einen ausreichend langen Zeitraum. Die Intervention sollte auf die Zielgruppe zugeschnitten sein (z. B. Notfallaufnahme vs. Intensivstation vs. Normalstation).

Im Rahmen solcher Beobachtungen ist es möglich, gemeinsam mit den verantwortlichen Mitarbeitern Hindernisse im Arbeitsablauf zu identifizieren [158], die Mitarbeiter für die Problematik kontaminierter Blutkulturen zu interessieren („engage, educate“) [159] und Verbündete („champions“, „leader“) für die Entwicklung und Implementierung eines verbesserten Standards im Behandlungsteam zu finden [160, 161]. Auch für die Pädiatrie wurden entsprechende Studien publiziert [101].

18. Aspekte zur Beurteilung der Beteiligung des ZVK an einer Sepsisepisode

18.1. Diagnostik in situ versus mit Entfernung des ZVK

Ein wesentlicher Aspekt bei den verschiedenen Methoden der mikrobiologischen Evaluation bei v. a. einer CRBSI betrifft die Frage, ob für die entsprechende Diagnostik der Katheter gezogen werden muss oder ob ggf. eine in-situ Therapie über den noch liegenden ZVK möglich ist, bis die Ergebnisse der Blutkulturdiagnostik vorliegen [69, 162].

Fieber bei einem Patienten mit einem ZVK [49] ist unabhängig von der Frage der mikrobiologischen Diagnostik ein

Anlass, die Indikation für den ZVK kritisch zu hinterfragen und ihn ggf. zu entfernen oder zu wechseln. Hierfür sind jedoch komplexe medizinisch-therapeutische Entscheidungen ausschlaggebend, die über die Zielsetzung dieser Übersicht hinausgehen und definitiv in den Händen der behandelnden Ärzte liegen.

18.2. Quantitative Blutkulturen

Die quantitative Auswertung der Blutkultur (Ermittlung der koloniebildenden Einheiten pro ml) kann mit hoher Sensitivität und Spezifität den Katheter als Quelle der BSI wahrscheinlich machen, wenn bei gepaarter Abnahme von Blutkulturen in der aus dem ZVK abgenommenen Kultur ≥ 3 -mal mehr Bakterien wachsen als in der peripheren Kultur [5, 69, 163–166]. Dieses Verfahren kann auch im Vergleich von Blutkulturen aus unterschiedlichen Lumina eines ZVK zum Einsatz kommen. Außerhalb von Studien wird diese Methode nicht angewendet, weil sie zu arbeitsaufwendig, zu kostenintensiv und nicht ausreichend sensitiv ist.

18.3. Differential Time to Positivity (DTP)

Blutkulturautomaten dokumentieren den Zeitpunkt des ersten positiven Signals einer Blutkultur. Handelt es sich nicht um eine Kontamination, sind Blutkulturen (in Abhängigkeit von der Zahl der in der Blutkultur bei Abnahme enthaltenen koloniebildenden Einheiten und der Erregerspezies) meist innerhalb der ersten 24 (–48) h positiv [134].

Allerdings kann auch eine erst später positive Blutkultur auf eine Infektion mit niedriger Keimdichte in der untersuchten Blutprobe [71] hindeuten (z. B. bei bereits anbehandelten Patienten).

Die systematische Untersuchung der Differential Time to Positivity (DTP) bei gepaarter Abnahme von Blutkulturen nach demselben präanalytischen Standard kann wichtige zusätzliche Hinweise für oder gegen die Annahme liefern, dass der ZVK die Quelle der BSI ist. Dabei gilt der ZVK als wahrscheinliche Quelle der BSI, wenn die Blutkultur aus dem ZVK – aufgrund der initial erhöhten Keimzahl – mindestens 2 h vor der peripheren ab-

genommenen Blutkultur das erste positive Signal bietet [69, 165, 167].

Der personelle und apparative Aufwand ist bei dieser Methode erheblich kleiner als bei der quantitativen Auswertung der Blutkulturen. Daher ist sie eine realistische Option für Patienten, bei denen der Verdacht auf eine CRBSI besteht.

Voraussetzung bleibt, dass die Abnahme gepaarter Blutkultursets möglich ist. Der ZVK muss „rückläufig“ sein, es muss ein Lumen für die Blutentnahme zur Verfügung stehen und beide Abnahmen müssen unter den oben beschriebenen streng aseptischen Kautelen nahezu zeitgleich und mit identischen Blutvolumina erfolgen [128]. Für die Anwendung dieser Methode sollte nach Seifert et al. eine Transportzeit von 12 h bis zum Beginn der Inkubation der Blutkulturflaschen im Blutkulturautomaten nicht überschritten werden [5, 168, 169]. Nach Desinfektion des Katheterhubs sollen die ersten 5 ml der Blutabnahme aus dem ZVK nicht verworfen, sondern mit in die Blutkulturflasche gegeben werden. Für CRBSI durch *P. aeruginosa* und *Candida spp.* scheint die DTP keine geeignete Methode zu sein [170, 171].

Nach einem aktuellen Survey von Beekmann et al. [24] unter 692 US-amerikanischen Infektiologen (organisiert im Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network) nutzen 60 % diese Methode bei V. a. auf eine ZVK-assoziierte Infektion; in nur 20 % der am Survey teilnehmenden Kliniken war diese Methode nicht verfügbar.

Bei Catton et al. waren allerdings nur 74 % der ZVK-Lumina rückläufig [148]. Inzwischen wurde diese Methode in verschiedenen Patientengruppen in einer Reihe von Studien untersucht, die mit wenigen Ausnahmen [172] übereinstimmend für den klinischen Nutzen dieser Technik sprechen. Blot et al. fanden in der initiierten Studie bei Patienten mit Krebserkrankungen eine Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 100 % für den Nachweis einer ZVK-Infektion [173]. Andere Autoren konnten dies bestätigen [174, 175], auch wenn die Sensitivität und Spezifität in einigen Studien niedriger war (z. B. 82 % und 88 % bei Seifert et al. [168] oder 81 % und 92 % bei Raad et al. [167]). Al Wohoush et al. fanden für die DTP eine höhere Sensitivität und Spezifi-

tät (74 % und 84 %) als für eine quantitative Auswertung der Blutkulturen mit einem cut off von ≥ 100 KBU/ml (78 % und 47 %) [176]. Chen et al. fanden bei onkologisch behandelten Kindern und Erwachsenen [37] eine Sensitivität der DTP von 83 % (84 CRBSI unter 142 BSI insgesamt).

Kaasch et al. [177] untersuchten die Sensitivität und Spezifität der DTP im Kontext einer prospektiven Studie zur Epidemiologie, zur Prognose und zum Verlauf von *S. aureus*-Bakteriämien (SAB) [178]. Überraschenderweise lag unter den Bedingungen des klinischen Alltages⁹ die Sensitivität der DTP hier nur bei 37 % und die Spezifität nur bei 77 %.

Das bedeutet, nur 46 % aller Patienten mit einer DTP >120 min hatten letztendlich eine CRBSI. Die Autoren diskutieren diese Ergebnisse jedoch nicht als prinzipielles Argument gegen die DTP-Methode [179] und plädieren außerdem (wie auch andere [69, 180]) dafür, bei Nachweis von *S. aureus* in der Blutkultur den ZVK zeitnah zu entfernen. Möglicherweise haben Patienten mit SAB und ZVK aufgrund der sehr hohen Affinität dieses Erregers zu Kunststoffmaterialien (Devices) im Verlauf der SAB auch „am ZVK“ hohe Keimzahlen, obwohl der ZVK nicht die primäre Quelle der Bakteriämie war. Auch dies ist (neben der Tatsache, dass in dieser Patientengruppe 20–30 % der SAB vom ZVK ausgehen) ein Argument für die zeitnahe Entfernung des ZVK bei Nachweis von *S. aureus* in der Blutkultur [181].

In einer Studie pädiatrischer Intensivmediziner in Chile (Kinder mit einem Lebensalter >3 Monate) wurde für die DTP-Methode eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 86 % gefunden [182].

18.4. Mikrobiologische Untersuchung der Gefäßkatheterspitze

Die Spitze eines Gefäßkatheters soll nur dann mikrobiologisch untersucht werden,

⁹ Kein spezielles Training zur Blutkulturabnahme, zum Teil relativ lange Zeiten zwischen der Abnahme und der Prozessierung der Blutkulturen, kein Monitoring der Blutmengen bei den gepaarten Blutkulturen. Bei 11 Patienten war zum Zeitpunkt der Abnahme gepaarter Kulturen bereits eine antibiotische Therapie begonnen worden.

wenn der Verdacht auf eine vom ZVK ausgehende Infektion besteht [69, 183]. Wird der ZVK bei Infektionsverdacht entfernt, kann die Katheterspitze einer gezielten mikrobiologischen Untersuchung zugeführt werden [184]. Vor der Entfernung soll in diesem Fall die Kathetereintrittsstelle mit einem Hautantiseptikum behandelt werden.

Liegt eine ausgeprägte Lokalinfection im Bereich des Kathetereintritts vor, soll ein Wundabstrich für die Erregerdiagnostik asserviert werden. Die zusätzliche Untersuchung der Katheterspitze ist dann wenig aussagekräftig, weil der Katheter beim Entfernen sicher kontaminiert wird.

Die Katheterspitze darf nur mit sterilen Instrumenten (oder sterilen Handschuhen) berührt werden, um eine artifizielle Kontamination zu vermeiden. Zur mikrobiologischen Untersuchung der Katheterspitze sollte diese in einem sterilen Röhrchen ohne Transportmedium ungekühlt möglichst rasch ins Labor transportiert werden, ggf. ist eine Lagerung bei 4 °C bis zu 24 h möglich [5].

Die auch heute noch am weitesten verbreitete Methode der mikrobiologischen Untersuchung einer Gefäßkatheterspitze ist die semiquantitative Abrollkultur nach Maki [31, 185–187]. Dabei werden die distalen 3 cm des entfernten Katheters mit einer sterilen Pinzette mehrmals über eine Blutagarplatte gerollt und nach Übernachtbebrütung wird die Anzahl der Bakterienkolonien ausgezählt (positiv bei ≥ 15 KBE auf der Platte). Positiv bedeutet hier, dass eine signifikante Besiedlung des Katheters vorliegt; von allen solchermaßen besiedelten Kathetern lösen jedoch nur 10–14 % eine Infektion aus [184]. Insofern ist eine positive semiquantitative Kultur der Katheterspitze nur in Kombination von klinischen Infektionszeichen und dem Nachweis des gleichen Erregers in der Blutkultur beweisend für eine CRBSI. Die Grenze der kritischen Keimzahl (≥ 15 KBE) gilt vor allem für CoNS; der Nachweis nicht nur opportunistisch pathogener Erreger von Blutstrominfektionen (z. B. von *S. aureus*, Enterobacteriaceae oder *P. aeruginosa*) an einer ZVK-Spitze ist schon bei niedrigerer Keimzahl als kritisch zu bewerten.

Seltene Erreger von Katheterinfektionen (z. B. Mykobakterien, Anaerobi-

er) sind mit dieser Methodik nicht sicher nachweisbar [5, 188]. Die Vorbehandlung mit Antibiotika über den ZVK kann das Ergebnis im Sinne eines falschnegativen Befundes beeinflussen [186]. Wenn nach langer Liegedauer die vom Katheterhub ausgehende intraluminal Besiedelung an Bedeutung zunimmt [183], ist die Methode nach Maki weniger sensitiv.

Dies ist zum Beispiel bei einem erheblichen Anteil (40–50%) der in der neonatologischen Intensivmedizin eingesetzten Katheter mit verlängerter Liegedauer der Fall [189–191]. Hier kann das direkte Einbringen der Spitze des gezogenen Katheters in eine Nährlösung von Vorteil sein.

Gegebenenfalls kann die eingeschickte Katheterspitze auch mit Nährlösung gespült oder mittels Vortexer/Ultraschall behandelt werden, um die Bakterien von der inneren Oberfläche des Katheters abzulösen. Der Nachweis von ≥ 100 KBE/ml (Ultraschallbehandlung) bzw. ≥ 1000 KBE/ml (Vortexbehandlung) lenkt den Verdacht auf eine CRBSI [165, 185]. Erb et al. fanden allerdings *keinen* Vorteil für eine zusätzliche Ultraschallbehandlung im direkten Vergleich mit der konventionellen Methode nach Maki [188].

Einige Autoren haben in den letzten Jahren den Nutzen der Maki-Methode grundsätzlich infrage gestellt, wobei im Letter to the Editor (von Clinical Infectious Diseases) von Peterson und Smith [192] nur 81 von über 900 untersuchten ZVK-Spitzen „bei Verdacht auf eine CRBSI“ entfernt wurden. Das bedeutet, in den meisten Fällen wurde die ZVK-Spitze ohne einen solchen Verdacht untersucht. Der Vorhersagewert einer diagnostischen Methode wird entscheidend davon beeinflusst, wie hoch der Anteil der „wirklich Kranken“ im untersuchten Patientenkollektiv ist. Mermel [193] weist in seiner Antwort vor allem auf die therapeutischen Konsequenzen des Nachweises bestimmter Erreger an der Spitze eines entfernten ZVK hin [194, 195].

Wird bei einem Patienten mit Infektionsverdacht der ZVK entfernt und es findet sich an der Spitze *S. aureus* in signifikanter Koloniezahl, so wird auch bei einer negativen Blutkultur eine gezielte antibiotische Therapie über 5–7 Tage empfohlen [69], weil diese Therapie das Risiko einer

nachfolgenden *S. aureus* Bakteriämie signifikant reduziert [180, 195]. Das Gleiche gilt analog für den positiven semiquantitativen Nachweis von MRGN *Acinetobacter baumannii* [196] oder von *P. aeruginosa* [197] an der Katheterspitze.

Interessenkonflikt. Dieser informative Anhang wurde unter der Leitung von Prof. Dr. Arne Simon in einer interdisziplinären Arbeitsgruppe bestehend aus Prof. Dr. Marianne Abele-Horn, Dr. Axel Hamprecht, Prof. Dr. Mathias Herrmann, Priv. Doz. Dr. Achim Kaasch, Priv. Doz. Dr. Andreas Link, Prof. Dr. Martin Mielke und Priv. Doz. Dr. Lutz von Müller erarbeitet. Der informative Anhang wurde ehrenamtlich und ohne Einflussnahme kommerzieller Interessengruppen im Auftrag der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) erstellt und nach ausführlicher Diskussion in der Kommission abgestimmt.

Literatur

1. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2002) Prävention Gefäßkatheter-assoziiertes Infektionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsbl 25(11):907–924
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 39(2):165–228
3. Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M et al. (2014) Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. Ann Oncol 25(5):936–947
4. Simon A, Beutel K, Trautmann M, Greiner J, Graf N (2013) Evidenzbasierte Empfehlungen zur Anwendung dauerhaft implantierter, zentralvenöser Zugänge in der pädiatrischen Onkologie. 4. überarb. Aufl., mhp Verlag: Wiesbaden
5. Mauch H, Podbielski A, Herrmann M, et al. (Hrsg) (2007) MiQ 03a: Blutkulturdiagnostik – Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, Teil I. 2. Aufl., Urban und Fischer. Elsevier, München/Jena
6. Gastmeier P, Sohr D, Just HM, Nassauer A, Daschner F, Ruden H (2000) How to survey nosocomial infections. Infect Control Hosp Epidemiol 21(6):366–370
7. Gastmeier P, Behnke M, Breier AC et al. (2012) [Healthcare-associated infection rates: measuring and comparing: Experiences from the German national nosocomial infection surveillance system (KISS) and from other surveillance systems]. Bundesgesundheitsbl 55(11–12):1363–1369
8. Dettenkofer M, Ebner W, Bertz H et al. (2003) Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. Bone Marrow Transplant 31(9):795–801
9. Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 6a des Gesetzes vom 10. Dezember 2015 (BGBl. I S. 2229) geändert worden ist
10. Robert Koch-Institut (RKI) (2013) Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Fortschreibung der Liste der gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe b in Verbindung mit § 23 Abs. 4 IfSG zu erfassenden nosokomialen Infektionen und Krankheitserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Bundesgesundheitsbl 56(4):580–583
11. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD et al. (2011) National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2010, device-associated module. Am J Infect Control 39(10):798–816
12. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2001) Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention zur Surveillance (Erfassung und Bewertung) von nosokomialen Infektionen (Umsetzung von § 23 IfSG). Vorwort des Robert Koch-Instituts zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention zur Surveillance (Erfassung und Bewertung) von nosokomialen Infektionen. Bundesgesundheitsbl 44(5):523–536
13. Leistner R, Hirseman E, Bloch A, Gastmeier P, Geffers C (2014) Costs and prolonged length of stay of central venous catheter-associated bloodstream infections (CVC BSI): a matched prospective cohort study. Infection 42(1):31–36
14. Hansen S, Schwab F, Schneider S, Sohr D, Gastmeier P, Geffers C (2014) Time-series analysis to observe the impact of a centrally organized educational intervention on the prevention of central-line-associated bloodstream infections in 32 German intensive care units. J Hosp Infect 87(4):220–226
15. Hansen S, Schwab F, Behnke M, Gastmeier P, und das PROHIBIT Consortium (2014) Prävention zentraler Gefäßkatheter-assoziiertes Infektionen: Organisationskulturelle Aspekte in deutschen Krankenhäusern. Hyg Med 39(7/8):268–273
16. Woeltje KF, McMullen KM, Butler AM, Goris AJ, Doherty JA (2011) Electronic surveillance for healthcare-associated central line-associated bloodstream infections outside the intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 32(11):1086–1090
17. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA (2008) CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 36(5):309–332
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2011) Vital signs: central line associated blood stream infections – United States, 2001, 2008, and 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 60(8):243–248
19. Niedner MF (2010) The harder you look, the more you find: Catheter-associated bloodstream infection surveillance variability. Am J Infect Control 38(8):585–595
20. Niedner MF, Huskins WC, Colantuoni E et al. (2011) Epidemiology of central line-associated bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 32(12):1200–1208
21. Gastmeier P, Schwab F, Behnke M, Geffers C (2011) Wenige Blutkulturproben – wenige Infektionen. Anaesthesist 60(20):902–907
22. Gastmeier P, Sohr D, Schwab F et al. (2008) Ten years of KISS: the most important requirements for success. J Hosp Infect 70 (Suppl 1):11–16
23. Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV (2005)

- Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26(6):559–566
24. Beekmann SE, Diekema DJ, Huskins WC et al. (2012) Diagnosing and reporting of central line-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33(9):875–882
 25. Wright MO, Hebden JN, Allen-Bridson K, Morrell GC, Horan T (2010) Healthcare-associated infections studies project: an American Journal of Infection Control and National Healthcare Safety Network data quality collaboration. *Am J Infect Control* 38(5):416–418
 26. Zuschneid I, Geffers C, Sohr D et al. (2007) Validation of surveillance in the intensive care unit component of the German nosocomial infections surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28(4):496–499
 27. Lin MY, Hota B, Khan YM et al. (2010) Quality of traditional surveillance for public reporting of nosocomial bloodstream infection rates. *JAMA* 304(18):2035–2041
 28. Aswani MS, Reagan J, Jin L, Pronovost PJ, Goeschel C (2011) Variation in public reporting of central line-associated bloodstream infections by state. *Am J Med Qual* 26(5):387–395
 29. Lemmen SW, Zolldann D, Gastmeier P, Luttkien R (2001) Implementing and evaluating a rotating surveillance system and infection control guidelines in 4 intensive care units. *Am J Infect Control* 29(2):89–93
 30. BT-Drucksache 18/3600 vom 18.12. 2014: Unterrichtung durch die Bundesregierung. Bericht der Bundesregierung über nosokomiale Infektionen und Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen, Deutscher Bundestag
 31. Sihler KC, Chenoweth C, Zalewski C, Wahl W, Hyzy R, Napolitano LM (2010) Catheter-related vs. catheter-associated blood stream infections in the intensive care unit: incidence, microbiology, and implications. *Surg Infect (Larchmt)* 11(6):529–534
 32. Thompson ND, Yeh LL, Magill SS, Ostroff SM, Fridkin SK (2013) Investigating systematic misclassification of central line-associated bloodstream infection (CLABSIs) to secondary bloodstream infection during health care-associated infection reporting. *Am J Med Qual* 28(1):56–59
 33. Fraser TG, Gordon SM (2011) CLABSIs rates in immunocompromised patients: a valuable patient centered outcome? *Clin Infect Dis* 52(12):1446–1450
 34. Gaur AH, Bundy DG, Gao C et al. (2013) Surveillance of hospital-acquired central line-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients: lessons learned, challenges ahead. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34(3):316–320
 35. Gaur AH, Miller MR, Gao C et al. (2013) Evaluating application of the national healthcare safety network central line-associated bloodstream infection surveillance definition: a survey of pediatric intensive care and hematology/oncology units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34(7):663–670
 36. See I, Iwamoto M, Allen-Bridson K, Horan T, Magill SS, Thompson ND (2013) Mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection: results from a field test of a new National Healthcare Safety Network definition. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34(8):769–776
 37. Chen WT, Liu TM, Wu SH, Tan TD, Tseng HC, Shih CC (2009) Improving diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection by using differential time to positivity as a hospital-wide approach at a cancer hospital. *J Infect* 59(5):317–323
 38. Chen XX, Lo YC, Su LH, Chang CL (2015) Investigation of the case numbers of catheter-related bloodstream infection overestimated by the central line-associated bloodstream infection surveillance definition. *J Microbiol Immunol Infect* 48(6):625–631
 39. Drews BB, Sanghavi R, Siegel JD, Metcalf P, Mittal NK (2009) Characteristics of catheter-related bloodstream infections in children with intestinal failure: implications for clinical management. *Gastroenterol Nurs* 32(6):385–390
 40. Sexton DJ, Chen LF, Anderson DJ (2010) Current definitions of central line-associated bloodstream infection: is the emperor wearing clothes? *Infect Control Hosp Epidemiol* 31(12):1286–1289
 41. Scheithauer S, Hafner H, Schroder J et al. (2013) Simultaneous placement of multiple central lines increases central line-associated bloodstream infection rates. *Am J Infect Control* 41(2):113–117
 42. Sagana R, Hyzy RC (2013) Achieving zero central line-associated bloodstream infection rates in your intensive care unit. *Crit Care Clin* 29(1):1–9
 43. Khalid I, Al Salmi H, Qushmaq I, Al Hroub M, Kadri M, Qabajah MR (2013) Itemizing the bundle: achieving and maintaining „zero“ central line-associated bloodstream infection for over a year in a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Am J Infect Control* 41(12):1209–1213
 44. Exline MC, Ali NA, Zikri N et al. (2013) Beyond the bundle – journey of a tertiary care medical intensive care unit to zero central line-associated bloodstream infections. *Crit Care* 17(2):R41
 45. Worth LJ, McLaws ML (2012) Is it possible to achieve a target of zero central line associated bloodstream infections? *Curr Opin Infect Dis* 25(6):650–657
 46. Boyce JM, Nadeau J, Dumigan D et al. (2013) Obtaining blood cultures by venipuncture versus from central lines: impact on blood culture contamination rates and potential effect on central line-associated bloodstream infection reporting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34(10):1042–1047
 47. Müller A, Berner R, Bartmann P (2014) Nosokomiale Sepsis bei sehr kleinen Frühgeborenen – Diagnostik und Therapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 162(5):411–419
 48. Penack O, Becker C, Buchheidt D et al. (2014) Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* 93(7):1083–1095
 49. O’Grady NP, Barie PS, Bartlett JG et al. (2008) Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 36(4):1330–1349
 50. Timsit JF, Soubirou JF, Voiriot G et al. (2014) Treatment of bloodstream infections in ICUs. *BMC Infect Dis* 14:489
 51. Karch A, Castell S, Schwab F et al. (2015) Proposing an empirically justified reference threshold for blood culture sampling rates in intensive care units. *J Clin Microbiol* 53(2):648–652
 52. Bekeris LG, Tworek JA, Walsh MK, Valenstein PN (2005) Trends in blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 129(10):1222–1225
 53. Harvey DJ, Albert S (2013) Standardized definition of contamination and evidence-based target necessary for high-quality blood culture contamination rate audit. *J Hosp Infect* 83(3):265–266
 54. Meites E, Taur Y, Marino L et al. (2010) Investigation of increased rates of isolation of *Bacillus* species. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31(12):1257–1263
 55. Sasahara T, Hayashi S, Morisawa Y, Sakihama T, Yoshimura A, Hirai Y (2011) *Bacillus cereus* bacteremia outbreak due to contaminated hospital linens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30(2):219–226
 56. Han SB, Bae EY, Lee JW et al. (2013) Clinical characteristics and antimicrobial susceptibilities of viridans streptococcal bacteremia during febrile neutropenia in patients with hematologic malignancies: a comparison between adults and children. *BMC Infect Dis* 13:273
 57. Tunkel AR, Sepkowitz KA (2002) Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 34(11):1524–1529
 58. Doern CD, Burnham CA (2010) It’s Not Easy Being Green: the Viridans Group Streptococci, with a Focus on Pediatric Clinical Manifestations. *J Clin Microbiol* 48(11):3829–3835
 59. Jindai K, Strerath MS, Hess T, Safdar N (2014) Is a single positive blood culture for Enterococcus species representative of infection or contamination? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33(11):1995–2003
 60. Steinberg JP, Robichaux C, Tejedor SC, Reyes MD, Jacob JT (2013) Distribution of pathogens in central line-associated bloodstream infections among patients with and without neutropenia following chemotherapy: evidence for a proposed modification to the current surveillance definition. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34(2):171–175
 61. Kassar R, Hachem R, Jiang Y, Chaftari AM, Raad I (2009) Management of *Bacillus* bacteremia: the need for catheter removal. *Medicine* 88(5):279–283
 62. Garcia P, Benitez R, Lam M et al. (2004) Coagulase-negative staphylococci: clinical, microbiological and molecular features to predict true bacteraemia. *J Med Microbiol* 53(Pt 1):67–72
 63. Al Wohoush I, Rivera J, Cairo J, Hachem R, Raad I (2011) Comparing clinical and microbiological methods for the diagnosis of true bacteraemia among patients with multiple blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Infect* 17(4):569–571
 64. Senger SS, Saccozza ME, Yuce A (2007) Compatibility of pulsed-field gel electrophoresis findings and clinical criteria commonly used to distinguish between true coagulase-negative staphylococcal bacteremia and contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28(8):992–996
 65. Seo SK, Venkataraman L, DeGirolami PC, Samore MH (2000) Molecular typing of coagulase-negative staphylococci from blood cultures does not correlate with clinical criteria for true bacteremia. *Am J Med* 109(9):697–704
 66. Seybold U, Reichardt C, Halvosa JS, Blumberg HM (2009) Clonal diversity in episodes with multiple coagulase-negative *Staphylococcus* bloodstream isolates suggesting frequent contamination. *Infection* 37(3):256–260

67. Favre B, Hugonnet S, Correa L, Sax H, Rohner P, Pittet D (2005) Nosocomial bacteremia: clinical significance of a single blood culture positive for coagulase-negative staphylococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26(8):697–702
68. Finkelstein R, Fusman R, Oren I, Kassis I, Hashman N (2002) Clinical and epidemiologic significance of coagulase-negative staphylococci bacteremia in a tertiary care university Israeli hospital. *Am J Infect Control* 30(1):21–25
69. Mermel LA, Allon M, Bouza E et al. (2009) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49(1):1–45
70. van der Heijden YF, Miller G, Wright PW, Shepherd BE, Daniels TL, Talbot TR (2011) Clinical impact of blood cultures contaminated with coagulase-negative staphylococci at an academic medical center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32(6):623–625
71. Hall KK, Lyman JA (2006) Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev* 19(4):788–802
72. Washer LL, Chenoweth C, Kim HW et al. (2013) Blood culture contamination: a randomized trial evaluating the comparative effectiveness of 3 skin antiseptic interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34(1):15–21
73. Weinstein MP (2003) Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol* 41(6):2275–2278
74. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Ed) (2007) Principles and Procedures for Blood Cultures: Approved Guideline. CLSI document M47-A. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA
75. Robert Koch-Institut (RKI) (2013) Kommentar der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO). Aspekte der mikrobiologischen Diagnostik im Rahmen der Prävention von nosokomialen Infektionen. *Epid Bull* 19:171–172
76. Suwanpimolkul G, Pongkumpai M, Suankratay C (2008) A randomized trial of 2% chlorhexidine tincture compared with 10% aqueous povidone-iodine for venipuncture site disinfection: Effects on blood culture contamination rates. *J Infect* 56(5):354–359
77. Gander RM, Byrd L, DeCrescenzo M, Hirany S, Bowen M, Baughman J (2009) Impact of blood cultures drawn by phlebotomy on contamination rates and health care costs in a hospital emergency department. *J Clin Microbiol* 47(4):1021–1024
78. Pavlovsky M, Press J, Peled N, Yagupsky P (2006) Blood culture contamination in pediatric patients: young children and young doctors. *Pediatr Infect Dis J* 25(7):611–614
79. Zwang O, Albert RK (2006) Analysis of strategies to improve cost effectiveness of blood cultures. *J Hosp Med* 1(5):272–276
80. Bates DW, Goldman L, Lee TH (1991) Contaminant blood cultures and resource utilization. The true consequences of false-positive results. *JAMA* 265(3):365–369
81. Souvenir D, Anderson DE, Jr., Palpant S et al. (1998) Blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: antiseptic, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol* 36(7):1923–1926
82. Everts RJ, Vinson EN, Adholla PO, Reller LB (2001) Contamination of catheter-drawn blood cultures. *J Clin Microbiol* 39(9):3393–3394
83. Shafazand S, Weinacker AB (2002) Blood cultures in the critical care unit: improving utilization and yield. *Chest* 122(5):1727–1736
84. Lubbert C, John E, von Muller L (2014) Clostridium difficile infection: guideline-based diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 111(43):723–731
85. Norberg A, Christopher NC, Ramundo ML, Bower JR, Berman SA (2003) Contamination rates of blood cultures obtained by dedicated phlebotomy vs intravenous catheter. *JAMA* 289(6):726–729
86. Gibb AP, Hill B, Chorel B, Brant R (1997) Reduction in blood culture contamination rate by feedback to phlebotomists. *Arch Pathol Lab Med* 121(5):503–507
87. Alahmadi YM, Aldeyab MA, McElnay JC et al. (2011) Clinical and economic impact of contaminated blood cultures within the hospital setting. *J Hosp Infect* 77(3):233–236
88. 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
89. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2016) Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens. *Bundesgesundheitsbl* 59(9):1189–1220
90. Calfee DP, Farr BM (2002) Comparison of four antiseptic preparations for skin in the prevention of contamination of percutaneously drawn blood cultures: a randomized trial. *J Clin Microbiol* 40(5):1660–1665
91. Trautner BW, Claridge JE, Darouiche RO (2002) Skin antiseptic kits containing alcohol and chlorhexidine gluconate or tincture of iodine are associated with low rates of blood culture contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23(7):397–401
92. Madeo M, Jackson T, Williams C (2005) Simple measures to reduce the rate of contamination of blood cultures in Accident and Emergency. *Emerg Med J* 22(11):810–811
93. Caldeira D, David C, Sampaio C (2011) Skin antiseptics in venous puncture-site disinfection for prevention of blood culture contamination: systematic review with meta-analysis. *J Hosp Infect* 77(3):223–232
94. Mimoz O, Karim A, Mercat A et al. (1999) Chlorhexidine compared with povidone-iodine as skin preparation before blood culture. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 131(11):834–837
95. Marlowe L, Mistry RD, Coffin S et al. (2010) Blood culture contamination rates after skin antiseptic with chlorhexidine gluconate versus povidone-iodine in a pediatric emergency department. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31(2):171–176
96. Madeo M, Barlow G (2008) Reducing blood-culture contamination rates by the use of a 2% chlorhexidine solution applicator in acute admission units. *J Hosp Infect* 69(3):307–309
97. Self WH, Speroff T, Grijalva CG et al. (2013) Reducing blood culture contamination in the emergency department: an interrupted time series quality improvement study. *Acad Emerg Med* 20(1):89–97
98. Self WH, Mickanin J, Grijalva CG et al. (2014) Reducing blood culture contamination in community hospital emergency departments: a multicenter evaluation of a quality improvement intervention. *Acad Emerg Med* 21(3):274–282
99. Maiwald M, Widmer AF, Rotter ML (2010) Chlorhexidine is not the main active ingredient in skin antiseptics that reduce blood culture contamination rates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31(10):1095–1097
100. Maiwald M, Chan ES (2012) The forgotten role of alcohol: a systematic review and meta-analysis of the clinical efficacy and perceived role of chlorhexidine in skin antiseptics. *PLoS One* 7(9):e44277
101. Hall RT, Domenico HJ, Self WH, Hain PD (2013) Reducing the blood culture contamination rate in a pediatric emergency department and subsequent cost savings. *Pediatrics* 131(1):e292–297
102. Kim NH, Kim M, Lee S et al. (2011) Effect of routine sterile gloving on contamination rates in blood culture: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 154(3):145–151
103. Ramsook C, Childers K, Cron SG, Nirken M (2000) Comparison of blood-culture contamination rates in a pediatric emergency room: newly inserted intravenous catheters versus venipuncture. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21(10):649–651
104. Self WH, Speroff T, McNaughton CD et al. (2012) Blood culture collection through peripheral intravenous catheters increases the risk of specimen contamination among adult emergency department patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33(5):524–526
105. Isaacman DJ, Karasic RB (1990) Utility of collecting blood cultures through newly inserted intravenous catheters. *Pediatr Infect Dis J* 9(11):815–818
106. Smart D, Baggoley C, Head J, Noble D, Wetherall B, Gordon DL (1993) Effect of needle changing and intravenous cannula collection on blood culture contamination rates. *Ann Emerg Med* 22(7):1164–1168
107. McQuillen KK, Santucci KA, Conrad MA et al. (1999) Intravenous catheter blood cultures: utility and contamination. *Pediatrics* 103(4):e52
108. Patton RG, Schmitt T (2010) Innovation for reducing blood culture contamination: initial specimen diversion technique. *J Clin Microbiol* 48(12):4501–4503
109. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ et al. (1994) Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15(4 Pt 1):231–238
110. Stohl S, Benenson S, Sviri S et al. (2011) Blood cultures at central line insertion in the intensive care unit: comparison with peripheral venipuncture. *J Clin Microbiol* 49(7):2398–2403
111. Levin PD, Moss J, Stohl S et al. (2013) Use of the nonwire central line hub to reduce blood culture contamination. *Chest* 143(3):640–645
112. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP (2007) Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 45(11):3546–3548
113. Niehues T (2013) The febrile child: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 110(45):764–774
114. Goldstein B, Giroir B, Randolph A (2005) International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6(1):2–8
115. Kellogg JA, Ferrantino FL, Goodstein MH, Liss J, Shapiro SL, Bankert DA (1997) Frequency of low

- level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 16(4):381–385
116. Kellogg JA, Manzella JP, Bankert DA (2000) Frequency of low-level bacteremia in children from birth to fifteen years of age. *J Clin Microbiol* 38(6):2181–2185
 117. Isaacman DJ, Karasic RB, Reynolds EA, Kost SI (1996) Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. *J Pediatr* 128(2):190–195
 118. Gaur AH, Giannini MA, Flynn PM et al. (2003) Optimizing blood culture practices in pediatric immunocompromised patients: evaluation of media types and blood culture volume. *Pediatr Infect Dis J* 22(6):545–552
 119. Adamkiewicz TV (2010) Increased blood culture sensitivity in pediatric oncology patients: is it the peripheral culture or increased collected blood volume? *Support Care Cancer* 18(8):903
 120. Arendrup M, Jensen IP, Justesen T (1996) Diagnosing bacteremia at a Danish hospital using one early large blood volume for culture. *Scand J Infect Dis* 28(6):609–614
 121. 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
 122. Gonsalves WI, Cornish N, Moore M, Chen A, Varman M (2009) Effects of volume and site of blood draw on blood culture results. *J Clin Microbiol* 47(11):3482–3485
 123. Shulman RJ, Phillips S, Laine L et al. (1993) Volume of blood required to obtain central venous catheter blood cultures in infants and children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 17(2):177–179
 124. 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
 125. Dien Bard J, McElvania TeKippe E (2016) Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. *J Clin Microbiol* 54(6):1418–1424
 126. Mermel LA, Maki DG (1993) Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 119(4):270–272
 127. Denno J, Gannon M (2013) Practical steps to lower blood culture contamination rates in the emergency department. *J Emerg Nurs* 39(5):459–464
 128. Halm M, Hickson T, Stein D, Tanner M, VandeGraaf S (2011) Blood cultures and central catheters: is the „easiest way“ best practice? *Am J Crit Care* 20(4):335–338
 129. Sherertz RJ, Karchmer TB, Palavecino E, Bischoff W (2011) Blood drawn through valved catheter hub connectors carries a significant risk of contamination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30(12):1571–1577
 130. Mathew A, Gaslin T, Dunning K, Ying J (2009) Central catheter blood sampling: the impact of changing the needleless caps prior to collection. *J Infus Nurs* 32(4):212–218
 131. Beutz M, Sherman G, Mayfield J, Fraser VJ, Kollef MH (2003) Clinical utility of blood cultures drawn from central vein catheters and peripheral venipuncture in critically ill medical patients. *Chest* 123(3):854–861
 132. McBryde ES, Tilse M, McCormack J (2005) Comparison of contamination rates of catheter-drawn and peripheral blood cultures. *J Hosp Infect* 60(2):118–121
 133. DesJardin JA, Falagas ME, Ruthazer R et al. (1999) Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. *Ann Intern Med* 131(9):641–647
 134. Tanguy M, Seguin P, Laviolle B, Desbordes L, Malledant Y (2005) Hub qualitative blood culture is useful for diagnosis of catheter-related infections in critically ill patients. *Intensive Care Med* 31(5):645–648
 135. Falagas ME, Kazantzi MS, Bliziotis IA (2008) Comparison of utility of blood cultures from intravascular catheters and peripheral veins: a systematic review and decision analysis. *J Med Microbiol* 57(Pt 1):1–8
 136. Dwivedi S, Bhalla R, Hoover DR, Weinstein MP (2009) Discarding the initial aliquot of blood does not reduce contamination rates in intravenous-catheter-drawn blood cultures. *J Clin Microbiol* 47(9):2950–2951
 137. Everts R, Harding H (2004) Catheter-drawn blood cultures: is withdrawing the heparin lock beneficial? *Pathology* 36(2):170–173
 138. Randolph AG, Brun-Buisson C, Goldmann D (2005) Identification of central venous catheter-related infections in infants and children. *Pediatr Crit Care Med* 6(3 Suppl):S19–24
 139. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC et al. (2013) Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 31(10):1357–1370
 140. Scheinmann K, Ethier MC, Dupuis LL et al. (2010) Utility of peripheral blood cultures in bacteremic pediatric cancer patients with a central line. *Support Care Cancer* 18(8):913–919
 141. Handrup MM, Moller JK, Rutkjaer C, Schroder H (2015) Importance of blood cultures from peripheral veins in pediatric patients with cancer and a central venous line. *Pediatr Blood Cancer* 62(1):99–102
 142. Simon A, Graf N, Furtwangler R (2013) Results of a Multicentre Survey Evaluating Clinical Practice of Port and Broviac Management in Paediatric Oncology. *Klin Padiatr* 225(3):145–151
 143. Manian FA (2009) IDSA guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related bloodstream infection. *Clin Infect Dis* 49(11):1770–1771
 144. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. (2009) Reply to Collins et al. and Manian. *Clin Infect Dis* 49(11):1771–1772
 145. Cuellar-Rodriguez J, Connor D, Murray P, Gea-Banacloche J (2014) Discrepant results from sampling different lumens of multilumen catheters: the case for sampling all lumens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33(5):831–835
 146. Krause R, Valentin T, Salzer H, et al. (2013) Which lumen is the source of catheter-related bloodstream infection in patients with multi-lumen central venous catheters? *Infection* 41(1):49–52
 147. Dobbins BM, Catton JA, Kite P, McMahon MJ, Wilcox MH (2003) Each lumen is a potential source of central venous catheter-related bloodstream infection. *Crit Care Med* 31(6):1688–1690
 148. Catton JA, Dobbins BM, Kite P et al. (2005) In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: a comparison of quantitative culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing. *Crit Care Med* 33(4):787–791
 149. Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT (2005) Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr Infect Dis J* 24(5):445–449
 150. Gaur AH, Flynn PM, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT (2003) Difference in time to detection: a simple method to differentiate catheter-related from non-catheter-related bloodstream infection in immunocompromised pediatric patients. *Clin Infect Dis* 37(4):469–475
 151. Martinez JA, DesJardin JA, Aronoff M, Supran S, Nasraway SA, Snyderman DR (2002) Clinical utility of blood cultures drawn from central venous or arterial catheters in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 30(1):7–13
 152. Weinbaum FI, Lavie S, Danek M, Sixsmith D, Heinrich GF, Mills SS (1997) Doing it right the first time: quality improvement and the contaminant blood culture. *J Clin Microbiol* 35(3):563–565
 153. Resar RK (2006) Making noncatastrophic health care processes reliable: Learning to walk before running in creating high-reliability organizations. *Health Serv Res* 41(4 Pt 2):1677–1689
 154. Youssef D, Shams W, Bailey B, O'Neil TJ, Al-Abbadi MA (2012) Effective strategy for decreasing blood culture contamination rates: the experience of a Veterans Affairs Medical Centre. *J Hosp Infect* 81(4):288–291
 155. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S et al. (2006) An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 355(26):2725–2732
 156. Pronovost P, Weast B, Rosenstein BJ et al. (2005) Implementing and Validating a Comprehensive Unit-based Safety Program. *J Patient Safety* 1(1):33–40
 157. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Needham DM (2008) Translating evidence into practice: a model for large scale knowledge translation. *BMJ (Clinical research ed)* 337:a1714
 158. Gurses AP, Murphy DJ, Martinez EA, Berenholtz SM, Pronovost PJ (2009) A practical tool to identify and eliminate barriers to compliance with evidence-based guidelines. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 35(10):526–532
 159. Sawyer M, Weeks K, Goeschel CA et al. (2010) Using evidence, rigorous measurement, and collaboration to eliminate central catheter-associated bloodstream infections. *Crit Care Med* 38(8 Suppl):S292–298
 160. Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, Kirsh SR, Alexander JA, Lowery JC (2009) Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci* 4:50
 161. Damschroder LJ, Banaszak-Holl J, Kowalski CP, Forman J, Saint S, Krein SL (2009) The role of the champion in infection prevention: results from a multisite qualitative study. *Qual Saf Health Care* 18(6):434–440
 162. Rijnders BJ, Peetermans WE, Verwaest C, Wilmer A, Van Wijngaerden E (2004) Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. *Intensive Care Med* 30(6):1073–1080
 163. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M (1987) Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med* 147(5):873–877
 164. Quilici N, Audibert G, Conroy MC et al. (1997) Differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis in intensive

- care units. *Clin Infect Dis* 25(5):1066–1070
165. Safdar N, Fine JP, Maki DG (2005) Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 142(6):451–466
 166. Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S (2014) Catheter-related bloodstream infections. *Int J Crit Illn Inj Sci* 4(2):162–167
 167. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J (2004) Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 140(1):18–25
 168. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K et al. (2003) Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 41(1):118–123
 169. Schwetz I, Hinrichs G, Reisinger EC, Krejs GJ, Olschewski H, Krause R (2007) Delayed processing of blood samples influences time to positivity of blood cultures and results of Gram stain-acridine orange leukocyte Cytospin test. *J Clin Microbiol* 45(8):2691–2694
 170. Bouza E, Alcalá L, Muñoz P, Martín-Rabadán P, Guembe M, Rodríguez-Creixems M (2013) Can microbiologists help to assess catheter involvement in candidaemic patients before removal? *Clin Microbiol Infect* 19(2):E129–135
 171. Park KH, Lee MS, Lee SO et al. (2014) Diagnostic usefulness of differential time to positivity for catheter-related candidemia. *J Clin Microbiol* 52(7):2566–2572
 172. Rijnders BJ, Verwaest C, Peetermans WE et al. (2001) Difference in time to positivity of hub-blood versus nonhub-blood cultures is not useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 29(7):1399–1403
 173. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G et al. (1998) Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 36(1):105–109
 174. Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T et al. (2005) Difference in time to positivity is useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 35(4):397–401
 175. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Pérez MJ, Rincon C, Muñoz P (2007) A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clin Infect Dis* 44(6):820–826
 176. Al Wohouh I, Cairo J, Rangaraj G, Granwehr B, Hachem R, Raad I (2010) Comparing quantitative culture of a blood sample obtained through the catheter with differential time to positivity in establishing a diagnosis of catheter-related bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31(10):1089–1091
 177. Kaasch AJ, Rieg S, Hellmich M, Kern WV, Seifert H (2014) Differential time to positivity is not predictive for central line-related *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in routine clinical care. *J Infect* 68(1):58–61
 178. Seifert H, Wisplinghoff H, Kaasch A et al. (2008) [Epidemiology, course and prognosis of *Staphylococcus aureus* bacteremia – Preliminary results from the INSTINCT (INvasive *Staphylococcus aureus* INfection Cohort)] *Dtsch Med Wochenschr* 133(8):340–345
 179. Krause R, Valentin T, Honigl M, Zollner-Schwetz I (2014) Differential time to positivity is not predictive for central line-related *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in routine clinical care. *J Infect* 69(3):293–294
 180. Ekkelenkamp MB, van der Bruggen T, van de Vijver DA, Wolfs TF, Bonten MJ (2008) Bacteremic complications of intravascular catheters colonized with *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 46(1):114–118
 181. Lopez-Cortes LE, Del Toro MD, Galvez-Acebal J et al. (2013) Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 57(9):1225–1233
 182. Acuna M, O’Ryan M, Cofre J et al. (2008) Differential time to positivity and quantitative cultures for noninvasive diagnosis of catheter-related blood stream infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 27(8):681–685
 183. Mermel LA (2011) What is the predominant source of intravascular catheter infections? *Clin Infect Dis* 52(2):211–212
 184. O’Flaherty N, Crowley B (2015) How to use central venous catheter tip cultures. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 100(2):69–74
 185. Sherertz RJ, Heard SO, Raad, II (1997) Diagnosis of triple-lumen catheter infection: comparison of roll plate, sonication, and flushing methodologies. *J Clin Microbiol* 35(3):641–646
 186. Slobbe L, El Barzouhi A, Boersma E, Rijnders BJ (2009) Comparison of the roll plate method to the sonication method to diagnose catheter colonization and bacteremia in patients with long-term tunnelled catheters: a randomized prospective study. *J Clin Microbiol* 47(4):885–888
 187. 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
 188. Erb S, Frei R, Schregenberger K, Dangel M, Nogarth D, Widmer AF (2014) Sonication for Diagnosis of Catheter-Related Infection Is Not Better Than Traditional Roll-Plate Culture: A Prospective Cohort Study With 975 Central Venous Catheters. *Clin Infect Dis* 59(4):541–544
 189. Salzman MB, Isenberg HD, Shapiro JF, Lipsitz PJ, Rubin LG (1993) A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates. *J Infect Dis* 167(2):487–490
 190. 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
 191. Mahieu LM, De Dooy JJ, Lenaerts AE, Ieven MM, De Muynck AO (2001) Catheter manipulations and the risk of catheter-associated bloodstream infection in neonatal intensive care unit patients. *J Hosp Infect* 48(1):20–26
 192. Peterson LR, Smith BA (2015) Nonutility of catheter tip cultures for the diagnosis of central line-associated bloodstream infection. *Clin Infect Dis* 60(3):492–493
 193. Mermel LA (2015) Catheter tip cultures: are they really relegated to the archives of historical medical interest? *Clin Infect Dis* 60(6):975
 194. van Eck van der Sluijs A, Oosterheert JJ, Ekkelenkamp MB, Hoepelman IM, Peters EJ (2012) Bacteremic complications of intravascular catheter tip colonization with Gram-negative microorganisms in patients without preceding bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31(6):1027–1033
 195. Hetem DJ, de Ruiter SC, Buiting AG et al. (2011) Preventing *Staphylococcus aureus* bacteremia and sepsis in patients with *Staphylococcus aureus* colonization of intravascular catheters: a retrospective multicenter study and meta-analysis. *Medicine* 90(4):284–288
 196. Apisarnthanarak A, Apisarnthanarak P, Warren DK, Fraser VJ (2011) Is central venous catheter tips’ colonization with multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* a predictor for bacteremia? *Clin Infect Dis* 52(8):1080–1082
 197. Apisarnthanarak A, Apisarnthanarak P, Warren DK, Fraser VJ (2012) Is central venous catheter tip colonization with *Pseudomonas aeruginosa* a predictor for subsequent bacteremia? *Clin Infect Dis* 54(4):581–583
 198. Templeton A, Schlegel M, Fleisch F et al. (2008) Multilumen central venous catheters increase risk for catheter-related bloodstream infection: prospective surveillance study. *Infection* 36(4):322–327
 199. Patton RG, Schmitt T (2010) Innovation for reducing blood culture contamination: initial specimen diversion technique. *J Clin Microbiol* 48(12):4501–4503