

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Department für Kardiologie und Angiologie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med J. Waltenberger-

**Risikofaktoren und Prädiktoren für eine Kanülen-
assoziierte Sepsis unter extrakorporaler Zirkulation bei
internistischen Intensivpatienten**

INAUGURAL- DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Hahne, Kathrin

aus Beckum

2017

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Prof. Dr. med Mathias Herrmann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med Pia Lebiedz

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med Georg Peters

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2017

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Department für Kardiologie und Angiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Waltenberger
Referent: Prof. Dr. med P. Lebiedz
Koreferent: Univ.-Prof. Dr.med G. Peters

Zusammenfassung

Risikofaktoren und Prädiktoren für eine Kanülen-assoziierte Sepsis unter extrakorporaler Zirkulation bei internistischen Intensivpatienten

Hahne, Kathrin

Extrakorporale Herz-Kreislauf – und Lungenunterstützungsverfahren sind von wachsender Bedeutung in der Intensivmedizin. Infektionen unter ECMO-Therapie sind eine häufige und gefürchtete Komplikation. Ziel unserer Arbeit war, epidemiologische und mikrobiologische Daten über die Kanülen-assoziierten Blutstrominfektionen zu erlangen, sowie deren Risikofaktoren und Prädiktoren zu ermitteln. Dafür analysierten wir die Daten von 164 Patienten, die zwischen 2013 und 2016 auf den internistischen Intensivstationen der Universitätsklinik Münster mit einer ECMO behandelt wurden.

Eine Kanülen-assoziierte Sepsis wurde bei 14,2% der extrakorporalen Verfahren (n=24) nachgewiesen. Die Infektionsrate lag bei 20,0 Fälle pro 1000 ECMO-Tage. Häufigster Erreger waren koagulasenegative Staphylokokken (45,8%). Risikofaktoren und Prädiktoren für eine mikrobiologisch nachgewiesene Kanülen-assoziierte Septikämie unter ECMO Therapie konnten wir nicht identifizieren.

Bei 44 Verfahren (26,0%) stellten wir anhand klinischer Kriterien den Verdacht auf eine Sepsis unter ECMO-Therapie. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich der maximale SAPS II-Wert unter Therapie, das Auftreten einer Hypo- oder Hyperthermie, sowie die Dauer der ECMO-Therapie, als Indikatoren für das Auftreten einer Sepsis.

Eine unter extrakorporaler Zirkulation auftretende Sepsis hatte in unserer Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf die Letalität der Patienten.

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2017

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Risikofaktoren und Prädiktoren für eine Kanülen-assoziierte Sepsis unter extrakorporaler Zirkulation bei internistischen Intensivpatienten

aus dem

Department für Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Münster
unter Anleitung von

Frau Prof. Dr. med Pia Lebiedz

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Münster, 11.01.2016

Kathrin Hahne

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK	1
1.1 Extrakorporale Organersatzverfahren	4
1.1.1 Terminologie, Aufbau und Indikation	6
1.1.1.1 Veno-venöse ECMO	6
1.1.1.2 Veno-arterielle ECMO	9
1.1.1.3 Pumpenlose extrakorporale Lungenersatzverfahren (PECLA)	11
1.1.2 Besonderheiten von ECMO- Kanülen	12
1.2 Infektiologie: Katheter-assoziierte Infektionen	16
1.2.1 Definition und Epidemiologie	16
1.2.2 Risikofaktoren und Pathogenese der CRBI	22
1.2.3 Erregerspektrum der CRBI	26
1.2.4 Diagnostische Kriterien	27
1.2.4.1 Klinische Diagnostik	27
1.2.4.2 Mikrobiologische Diagnostik	28
1.2.4.2.1 Konservative Verfahren	28
1.2.4.2.2 Nicht-konservative Verfahren	29
1.2.4.3 Zusammenfassung Diagnostik	30
1.2.5 Behandlung katheter-assoziiertes Infektionen	30
2. PATIENTEN UND METHODEN	32
2.1 Studiendesign	32
2.2 Studienkollektiv	33
2.3. ECMO-Verfahren	33
2.4 Erhobene Parameter	34
2.4.1 Klinische Parameter	34
2.4.2 Laborchemische Parameter	35
2.4.3 New Simplified Acute Physiology Score (SAPS-II)	36

2.5 Mikrobiologische Diagnostik	37
2.5.1 Kanülen und zentralvenöse Katheter	37
2.5.2 Blutkulturen	39
2.5.3 Abstriche	40
2.6 Definition einer Kanülen-assoziierten Blutstrominfektion	42
2.6.1 Klinische Diagnose einer ECMO-assoziierten Sepsis	42
2.6.2 Kanülen-assoziierte Sepsis nach mikrobiologischen Kriterien	44
2.7 Statistische Auswertung	45
3. ERGEBNISSE	47
3.1 Deskriptive Datenanalyse	47
3.1.1 Patientenkollektiv	47
3.1.2 Indikation zur ECMO	49
3.1.3 Ursächliche Erkrankung	50
3.1.4 Therapiedauer	53
3.1.5 Kanülierung	54
3.1.6 Mikrobiologische Ergebnisse	55
3.1.6.1 Mikrobiologische Ergebnisse der Kanülenuntersuchung	55
3.1.6.2 Kanülen-assoziierte Sepsis nach mikrobiologischen Kriterien	58
3.1.7 Klinische und laborchemische Parameter	61
3.1.7.1 Infektmarker	61
3.1.7.2 ECMO-assoziierte Sepsis nach klinischen Kriterien	62
3.1.8 Letalität	65
3.2 Subgruppenanalyse	70
3.2.1 Einteilung der Subgruppen	70
3.2.2 Subgruppenanalyse „Kolonisation“ im Vergleich zu „kein Keimnachweis“	71
3.2.3 Subgruppenanalyse „Sepsis mikrobiologisch“ im Vergleich zu „kein Keimnachweis“	74
3.2.4 Subgruppenanalyse „Sepsis CoNS“ im Vergleich zur „Sepsis andere Erreger“	76
3.2.5 Subgruppenanalyse „Kolonisation CoNS“ im Vergleich zur „Sepsis CoNS“	80

3.2.6. Subgruppenanalyse „Kolonisation andere Erreger“ im Vergleich zu „Sepsis andere Erreger“	82
3.2.7 Subgruppenanalyse „Kolonisation CoNS“ im Vergleich zu „Kolonisation andere Erreger“ und „Kolonisation CoNS + andere Erreger“	86
3.2.8 Subgruppenanalyse „Sepsis mikrobiologisch“ im Vergleich zur „Sepsis klinisch“	89
3.3 Risikofaktoren und Prädiktoren der Kanülen-assoziierten Sepsis	94
3.3.1 Kanülen-assoziierte Sepsis (mikrobiologische Kriterien)	94
3.3.2 Sepsis anhand klinischer Diagnosekriterien	95
4. DISKUSSION	97
4.1. Blutstrominfektionen unter ECMO-Therapie	97
4.2. Prädiktoren und Risikofaktoren für Septikämien unter ECMO	102
4.2.1 Alter und Geschlechtsverteilung	102
4.2.2 Intensivmedizinische Scores und Laborparameter	103
4.2.3 ECMO-Verfahren, Therapiedauer und Infektionsraten	105
4.2.4 Keimnachweise an den ECMO-Kanülen und Co-Faktoren	107
4.3 Outcome	109
4.4 Einschränkungen/ Methodische Schwächen	111
5 ZUSAMMENFASSUNG	115
6 VERZEICHNIS DER TABELLEN, ABBILDUNGEN UND ABKÜRZUNGEN	117
6.1 Tabellen	117
6.2 Abbildungen	119
6.3 Abkürzungen	122
7. LITERATURVERZEICHNIS	123

1. Einführung in die Thematik

Die Sepsis ist eine systemische Inflammationsreaktion auf einen infektiösen Stimulus. Pathogenetisch wurde ursprünglich das Eindringen von Mikroorganismen und oder die Freisetzung von Toxinen in die Blutstrombahn als Ursache der systemischen Inflammation gesehen. Mittlerweile weiss man, dass es sich um eine unkontrollierte Entzündungsreaktion des Wirtes handelt, der diese nicht lokal begrenzen kann (34). Eine tatsächliche Bakteriämie kann nur in 40-60% der schweren Septikämien nachgewiesen werden (36).

Die schwere Sepsis, gekennzeichnet durch eine akute Organdysfunktion, und der septische Schock mit zusätzlichem Auftreten einer arteriellen Hypotension, sind lebensbedrohliche Krankheitsbilder. In den USA ist die Sepsis inzwischen häufiger Ursache medizinischer Notfalleinsätze als der Herzinfarkt oder der Schlaganfall (25) (88).

Auch in der intensivmedizinischen Versorgung nimmt die Bedeutung der Sepsis noch weiter zu, denn immerhin ein Viertel der aufgenommenen Patienten erfüllen die Kriterien einer schweren Sepsis innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme (66).

Aufgrund der therapeutischen Maßnahmen wie Volumengabe, Applikation kreislaufunterstützender Medikamente, antibiotischer Therapie und ggf. parenteraler Ernährung sowie Kreislaufmonitoring, Überwachung des Gasaustausches, ist das Einbringen peripherer und zentraler Katheter in die Blutstrombahn notwendig. Zur Durchführung von Organersatzverfahren, wie z. B. Dialysebehandlungen ist teilweise die Anlage mehrerer zentraler Katheter notwendig. Weder das Einbringen noch die Verwendung dieser Katheter sind frei von Komplikationen. Hierbei sind neben den akuten Komplikationen, wie Verletzungen von Gefäßen und anderen benachbarten Strukturen während der Anlage, besonders weitere sekundär auftretende Infektionen im Therapieverlauf von maßgeblicher Bedeutung. Diese Infektionen können weitreichende Folgen haben. In mehreren Studien zeigte sich bedingt durch Katheterinfektionen eine verlängerte Krankenhaus-, und Intensivstationsaufenthaltsdauer verbunden mit

erhöhten Therapiekosten, und in einem Teil der Studien auch eine erhöhte Mortalität (48) (63) (64) (70) (93).

Aufgrund dieser Implikationen werden seit den 1980er Jahren die katheterassoziierten Blutstrominfektionen neben anderen nosokomialen Infektionen in vielen Ländern staatlich erfasst. In Deutschland erfolgt dies über das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS), dessen Ziel die Vermeidung nosokomialer Infektionen durch präventive Maßnahmen ist.

Im Verlauf der Jahre stieg die Frequenz des Einsatzes zentralvenöser Katheter, z. B. zur Applikation von Chemotherapeutika, parenteraler Ernährung oder zur Durchführung extrakorporaler Organunterstützungsverfahren, wie zum Beispiel der veno-venösen Hämodialyse. Die Daten des KISS zeigen knapp eine Verdreifachung der erfassten ZVK-Devicetage im Zeitraum 2011 bis 2015 im Vergleich zum Zeitraum 2002 bis 2006 (6.975.192 zu 2.705.379 Devicetage) (43).

Gerade im intensivmedizinischen Bereich sind durch die Zunahme von Organersatzverfahren teilweise die gleichzeitige Anlage mehrerer zentralvenöser Katheter bzw. Kanülen notwendig. Die Verbesserung der technischen Grundlagen in den letzten Jahren mit speziell beschichteten Schlauchsystemen und Veränderung der Pumpentechnik von Rollerpumpen zu Zentrifugalpumpen führte durch eine deutliche Reduktion der Komplikationen zu einer exponentiellen Steigerung im Einsatz von extrakorporalen Membranoxygenierungsverfahren (ECMO) zur Überbrückung eines akuten Lungen- oder Herz-Kreislaufversagen. Neben hämorrhagischen Komplikationen sind nosokomiale Infektionen inzwischen die zweithäufigste Komplikation während der ECMO-Therapie (16). Bizarro et al. ermittelten 2011 anhand der Daten des Registers der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) eine nosokomiale Infektionsrate von 20,9% bei Erwachsenen während der Therapie mit einer ECMO (9).

Durch die multiplen Eintrittspforten und bei schwerer, konservativ nicht beherrschbarer Erkrankung, erscheinen besonders diese Patienten ein

erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Blutstrominfektionen zu haben (16) (65).

Prinzipiell sind Katheter-assoziierte Infektionen auch durch eine Besiedlung von ECMO-Kanülen möglich. Anlage, Punktionsmethode nach Seldingertechnik sowie Punktionsstellen unterscheiden sich abgesehen von dem oft deutlich größeren Lumen der ECMO Kanülen nicht von anderen zentralvenösen- oder arteriellen Kathetern. Im Gegensatz zur Infektion eines zentralen Venenkatheters oder Dialysekatheters, ist eine Entfernung eines infizierten ECMO- Systems sehr aufwendig und für den Patienten aufgrund der Abhängigkeit vom extrakorporalen Gasaustausch bzw. der kardialen Unterstützung eine potenziell lebensbedrohliche Maßnahme. Die Vermeidung einer Infektion durch das Erkennen von Risikofaktoren sowie die frühzeitige Behandlung, kann für die Prognose des Patienten von maßgeblicher Bedeutung sein.

Risikofaktoren für Infektionen durch periphere- und zentralvenöse Katheter wurden bereits vielfach wissenschaftlich ermittelt. Aufgrund der medizinischen und volkswirtschaftlichen Konsequenzen wurde eine Vielzahl von präventiven Ansätzen zur Vermeidung einer Katheter-assoziierten Infektion etabliert. Infektionen, speziell Blutstrominfektionen, während der ECMO-Therapie von schwer erkrankten Patienten, wurden bisher jedoch nur unzureichend untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist die Analyse von Häufigkeit, Erregerspektrum, und Risikofaktoren dieser speziellen Form einer katheter-assoziierten Blutstrominfektion sowie deren Assoziation mit klinischen und laborchemischen Parameter bei kritisch kranken Internistischen Intensivpatienten unter extrakorporaler Lungen- oder Herzunterstützungstherapie zu untersuchen.

1.1 Extrakorporale Organersatzverfahren

Extrakorporale Organersatzverfahren werden in der Intensivmedizin bei kritisch kranken Patienten seit vielen Jahren eingesetzt. Beispiele sind die Dialysebehandlung bei akutem Nierenversagen sowie Leberunterstützungssysteme wie das Molecular Adsorbent Recirculation System (MARS) in der Hepatologie.

In den letzten Jahren sind extrakorporale Membranoxygenierungsverfahren als Herz- und Lungenunterstützungsverfahren zunehmend im Fokus. Hierbei handelt es sich um ein miniaturisiertes Verfahren der im Operationssaal eingesetzten Herz-Lungen-Maschine. Ziel ist der Ersatz des Gasaustausches und, je nach Verfahren, auch der Kreislauffunktion.

Erstmalig wurde eine ECMO 1972 bei einem 24-jährigen polytraumatisierten Patienten mit akutem Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) für 75 Stunden angewendet. Es kam im Verlauf zur vollständigen Erholung des Patienten (38). Auch bei einem Neugeborenen konnte das Verfahren nur wenige Jahre später erfolgreich eingesetzt werden (5).

Eine erste randomisierte prospektive Studie zum Einsatz der veno-arteriellen ECMO (va-ECMO, ECLS) bei ARDS wurde nach der Randomisierung von 90 Patienten abgebrochen. Bei einer Mortalität von mehr als 90% in beiden Gruppen konnte keine Verbesserung des Langzeitüberlebens in der ECMO-Gruppe gegenüber der konservativen Beatmungstherapie gezeigt werden (103). Retrospektiv sind die schlechten Ergebnisse in der ECMO-Gruppe durch eine nicht ausgereifte Technik, einem erhöhten Komplikationsrisiko einerseits durch Blutungen bei effektiver Antikoagulation und andererseits thrombembolischen Komplikationen aufgrund einer Aktivierung des Gerinnungssystems durch das Fremdmaterial, zu erklären. Ein weiterer Grund für das schlechte Outcome lag möglicherweise in der Beatmungstherapie. Das Konzept einer lungenprotektiven Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina und ein effektives Rekrutment von atelektatischem Lungengewebe wurde erst viele Jahre später entwickelt (31).

Die ECMO-Therapie bei Erwachsenen wurde zunächst wieder verlassen, bei Neonaten mit respiratorischem Versagen wurde sie jedoch weiterhin erfolgreich eingesetzt (6). In den 1990er Jahren wurde das veno-venöse Verfahren in spezialisierten Zentren in den USA und Europa weiterentwickelt und an wenigen ausgewählten Patienten angewendet (45) (50).

Im Rahmen der Cesar-Studie 2009 während der H1N1-Influenza A Pandemie zeigte sich erstmalig ein verbessertes Outcome für ARDS-Patienten unter veno-venöser ECMO, die in einem spezialisierten ECMO-Zentrum behandelt wurden. Kritisch wurden die Rahmenbedingungen gesehen. Patienten im konservativen Arm wurden nicht in spezialisierte Zentren verlegt, so dass möglicherweise Unterschiede in der allgemeinen intensivmedizinischen - und besonders in der Beatmungstherapie das Ergebnis der Studie beeinflusst haben könnten (69).

Im Rahmen der Influenza-Epidemie 2009 mit dem Erreger H1N1 gab es weltweit eine massive Zunahme schwerer ARDS-Fälle, bei denen eine ausreichende Oxygenierung und Decarboxylierung unter konservativen Beatmungsstrategien mit niedrigen Tidalvolumina zwischen 6-8ml/kg Körpergewicht sowie Beatmungsspitzendrücken bis maximal 30-35cm H₂O nicht möglich waren. Die ECMO wurde als Ultima-ratio-Therapie in vielen Ländern erfolgreich eingesetzt (62) (80) (98). Technische Verbesserungen und die dadurch bedingte Reduktion der Komplikationen machten einen globalen Einsatz auch bei anderen ursächlichen Erkrankungen eines kardialen oder pulmonalen Versagens möglich. Das wissenschaftliche Interesse stieg, und zwischen 2009 und 2011 wurden über 1000 Artikel zum Thema ECMO-Therapie veröffentlicht (31). 2015 berichtete die Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry, dass weltweit über 73.000 Patienten mit einer ECMO versorgt worden sind (75).

1.1.1 Terminologie, Aufbau und Indikation

Eine einheitliche Terminologie für die unterschiedlichen Membranoxygenierungsverfahren ist bisher nicht vorhanden. Die Verfahren werden nach Lage der Kanülen (veno-venöse Kanülierung oder veno-arterielle Kanülierung) und Art der Unterstützung (pumpengetrieben oder nicht-pumpengetrieben) unterschieden. Pumpengetriebene Unterstützungsverfahren werden als ECMO (extracorporeal membrane oxygenation, vv-ECMO) zur Lungenunterstützung und ECLS (extracorporeal life support, va-ECMO) zur kombinierten Herz- und Lungenunterstützung betrieben. Pumpenlose Verfahren werden als PECLA (pumpless extracorporeal lung assist; ILA =interventional lung assist; AVCO₂-R = arterio-venous CO₂-removal) bezeichnet. Die Kanülen werden entsprechend venös und/ oder arteriell platziert, und das arterio-venöse Druckgefälle führt zu einem passiven Blutfluss über die Membran.

Bei allen Verfahren wird das Blut außerhalb des Körpers über großlumige Kanülen einem speziellen Filter zugeleitet, dem Membranoxygenator (Abbildung 2). Im Oxygenator wird das desoxygenierte Blut im Gegenstromprinzip an mit Sauerstoff gefüllten Hohlfasern vorbei geleitet. Oxygenierung und Decarboxylierung erfolgen mittels Diffusion anhand des Konzentrationsgradienten über die Membran. Der Gasfluss ist hierbei entscheidend für die Decarboxylierung, die Oxygenierung wird hauptsächlich über das zugeleitete Herz-Zeit-Volumen reguliert (17). Die Rückleitung in das Gefäßsystem erfolgt über ein Kanülensystem und unter Einbeziehung eines Wärmeaustauschers, um den extrakorporalen Wärmeverlust auszugleichen. Im Folgenden werden die Unterschiede zwischen den Verfahren erläutert.

1.1.1.1 Veno-venöse ECMO

Die vv-ECMO ist charakterisiert durch eine veno-venöse Kanülierung und wird als Lungenersatzverfahren genutzt. Voraussetzung ist eine ausreichende kardiale Pumpfunktion. Durch eine Zentrifugalpumpe werden über den Membranoxygenator ca. 2,5-5 Liter Blut pro Minute gepumpt (Blutfluss). Bei

einer Gasaustauschfläche von 1,3-2,5m² ist so ein Sauerstofftransfer von 150-350ml/min möglich. Im Vergleich dazu beträgt die Gasaustauschfläche der Lunge 100-150m² mit einer Transferrate von 200-300ml/min(37).

In der Regel erfolgt die Entnahme des Blutes durch eine Kanüle, die über die Vena femoralis in die Vena cava inferior kurz unterhalb des rechten Vorhofes eingebracht wird. Die Rückgabe erfolgt in der Regel über eine Kanüle die über die V. jugularis in die V. cava superior eingebracht wird und das oxygenierte Blut in den rechten Vorhof abgibt. Alternativ erfolgt die Rückgabe des oxygenierten Blutes über eine Kanüle, die über die kontralaterale Femoralvene bis in die Vena cava inferior, in Höhe des rechten Vorhofes, vorgebracht wird. Bei einer jugulär-femorale Kanülierung und einem zu geringen Abstand der Kanülen in der V. cava superior und inferior kann es zu einer Rezirkulation des Blutes kommen.

Alternativ kann eine Doppellumenkanüle (Avalonkanüle) über die V. jugularis rechts bis in die V. cava inferior eingebracht werden. Die Kanüle hat je eine distale und eine proximale Öffnung, über die Blut aus der V. cava superior bzw. inferior angesaugt und dem Oxygenator zugeführt wird. Die Rückgabe erfolgt über eine mittige Öffnung der Kanüle, die direkt vor den rechten Vorhof positioniert wird. Die Anlage und Positionierung der Doppellumenkanüle ist komplexer und erfolgt unter transösophagealer Echokardiographie (TEE) Kontrolle. Patienten mit Doppellumenkanüle können durch fehlende femorale Kanülierung besser mobilisiert werden und benötigen in der Regel weniger Sedativa. Der Blutfluss über die Doppellumenkanüle ist etwas geringer als über die Methode mit zwei Kanülen, so ein Verfahren eignet sich daher vor allem zur CO₂-Elimination. Die Anlage einer Avalonkanüle ist jedoch komplexer und die Kanüle deutlich teurer, so dass aktuell eine individuelle Fallentscheidung empfohlen wird (46).



Abbildung 1: Foto eines Patienten während einer Therapie mit einer vv-ECMO, Quelle: Internistische Intensivstation, Universitätsklinikum Münster

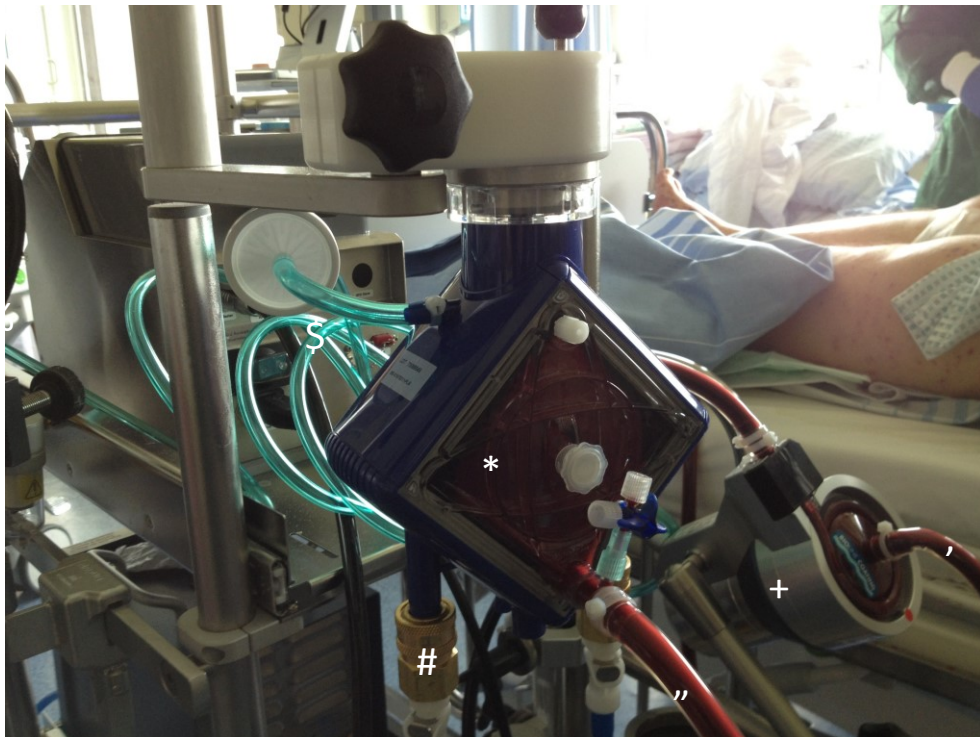


Abbildung 2: vv-ECMO-Verfahren bei einem Patienten mit ARDS bei Varizella-Zoster-Pneumonie, Quelle: Internistische Intensivstation, Universitätsklinik Münster

Bezeichnungen: *= ECMO-Filter, += Zentrifugalpumpe, Anschluss für den Wärmeaustauscher am Filter, \$= Sauerstoffanschluss am Filter, %= Steuerungskonsole in der Rückansicht, '#= venöser Schenkel (vor Oxygenierung), '"=arterieller Schenkel (nach Oxygenierung)

Veno-venöse ECMO

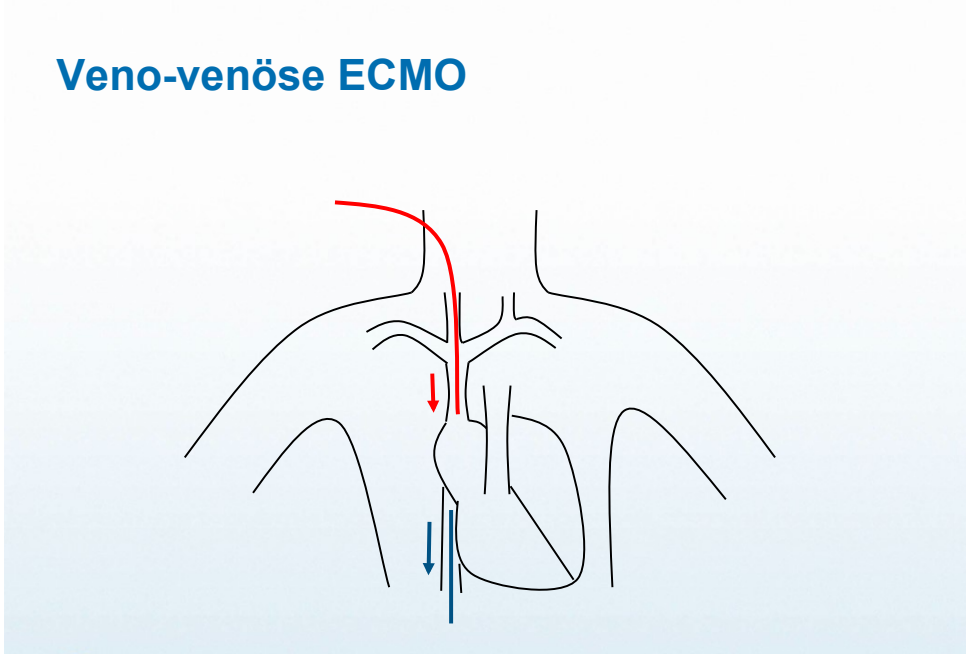


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Kanülenlage bei vv-ECMO
(blauer Pfeil = femorale Entnahme des Blutes, roter Pfeil = juguläre Rückgabe des Blutes)

1.1.1.2 Veno-arterielle ECMO

Die va-ECMO oder Extracorporeal Life Support (ECLS) wird bei Kreislaufversagen oder kombiniertem Herz- und Lungenversagen eingesetzt. Im Gegensatz zum veno-venösen Verfahren erfolgt hier die Rückgabe des Blutes retrograd in eine Arterie (A. femoralis, A. subclavia via Patchplastik oder Aorta descendens intraoperativ), worüber zusätzlich zum Gasaustausch eine Entlastung des Herzens durch Erzeugung eines parallelen kontinuierlichen Kreislaufes geschaffen wird. Blutfluss und O₂-Tranferraten entsprechen den Werten der vv-ECMO. Ein ECLS kann bei guten Flussraten einen vollständigen Kreislaufersatz gewährleisten.

Aufgrund des einfachen Zugangsweges mittels perkutaner Punktion wird die Kanüleneinbringung über eine Femoralarterie in der Notfallsituation bevorzugt. Jedoch treten bei diesem Zugang auch die meisten Komplikationen in 3,2 -28% der Fälle auf (81). Neben Gefäßverletzungen und Blutungen ist eine periphere Minderperfusion aufgrund einer deutlichen Lumenreduktion des Gefäßes durch

die einliegende Kanüle eine typische Komplikation. Durch die Anlage einer Schleuse in retrograder Position zur selektiven Perfusion des Beines kann die periphere Durchblutung verbessert werden. Im Weiteren sind operative Kanülenanlagen über die A. axillaris, A. subclavia oder direkte aortale Anschlüsse möglich, jedoch deutlich zeitaufwendiger. Die Kanülen werden dann über eine Gefäßprothese (z.B. Goretex Patch Plastik) eingebracht. Eine Kanülierung der A. subclavia oder A. axillaris kann vorteilhaft gegenüber der femoralen Kanülenlage sein, aufgrund einer verbesserten Mobilisierbarkeit der Patienten, einem geringeren Risiko für ischämische Komplikationen und möglicherweise einer Reduktion des Infektionsrisikos (85).

Veno-arterielle ECMO = ECLS (extracorporeal life support)

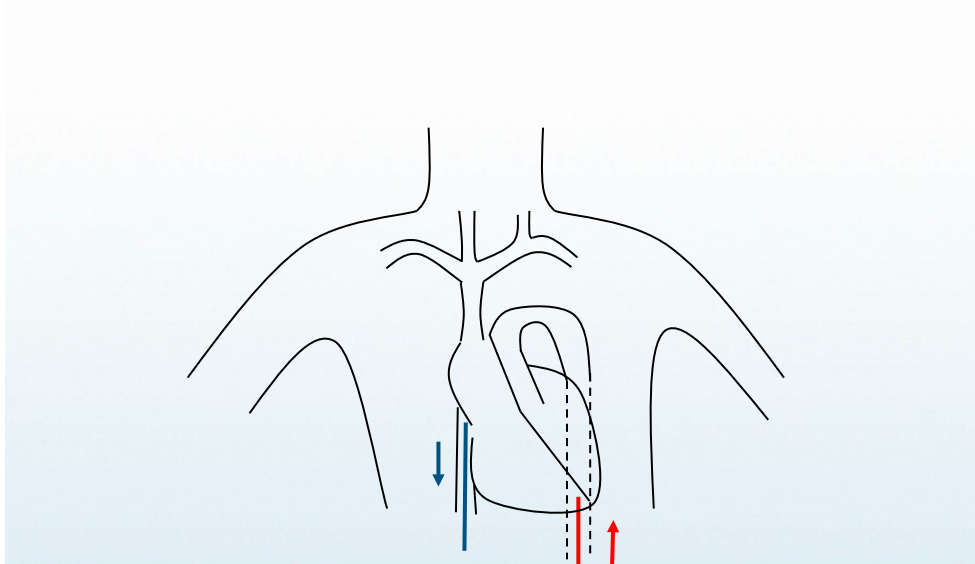


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Kanülenlage im Thorax bei va-ECMO (blauer Pfeil = Entnahme des Blutes aus V. femoralis, roter Pfeil = Rückgabe des Blutes über A. femoralis in Aorta)

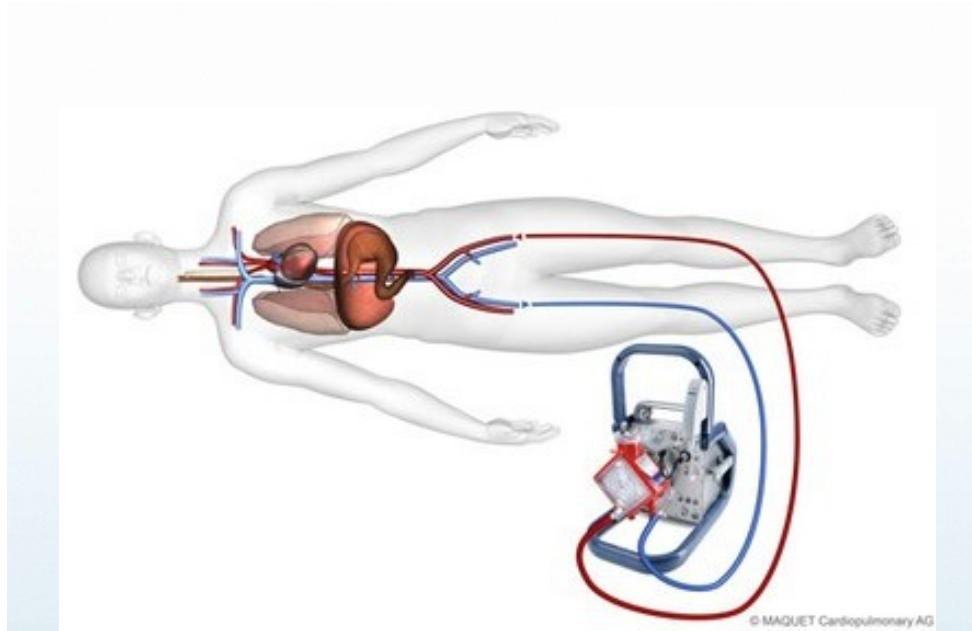


Abbildung 5: Schematische Darstellung einer va-ECMO bei femoro-femoraler Kanülenanlage, Quelle: Maquet Cardiopulmonary AG

1.1.1.3 Pumpenlose extrakorporale Lungenersatzverfahren (PECLA)

Bei der PECLA handelt es sich um ein pumpenloses Verfahren, dass vor allem zur CO₂-Elimination genutzt wird. Zentrum des Verfahrens ist ein Membranfilter mit niedrigem Flusswiderstand. Die Implantation erfolgt über Kanülierung von Arteria femoralis und Vena femoralis, der Blutfluss erfolgt passiv dem arterio-venösen Druckgefälle folgend. Grundvoraussetzung für die Funktion des Systems, da keine Pumpe zwischengeschaltet wird, ist eine ausreichende arterio-venöse Druckdifferenz, dementsprechend eine erhaltene linksventrikuläre Auswurfleistung (Cardiac Index >3l/min/ m²; MAP >75mmHg) (14). Der Vorteil ist ein geringeres Bluttrauma, da auch die modernen Pumpensysteme unweigerlich zu einer Schädigung bzw Zerstörung der korpuskulären Blutbestandteile führen. Der Blutfluss über die PECLA ist limitiert durch die Widerstände der Kanülen und des Filters sowie abhängig vom mittleren arteriellen Blutdruck und vom zentralvenösen Druck. Über das System sind Flüsse von 1-2l/min möglich, entsprechend bis zu 30% des Herz-Zeit-Volumens (37). Aufgrund des höheren Diffusionskoeffizienten für CO₂ im

Vergleich zu O₂ ermöglicht die PECLA eine CO₂-Elimination bis 70% (14). Die PECLA ermöglicht folglich eine Entkopplung der Decarboxylierung von der Ventilation und damit eine Anpassung der Beatmungsparameter und Etablierung einer lungenprotektiven Beatmung (14). Häufigste Komplikation der PECLA ist eine Minderperfusion der Extremitäten aufgrund der Kanülenlage in der A. femoralis, daher ist das Verfahren bei fortgeschrittener peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) kontraindiziert (14) (37).

ILA Novalung interventional lung assist

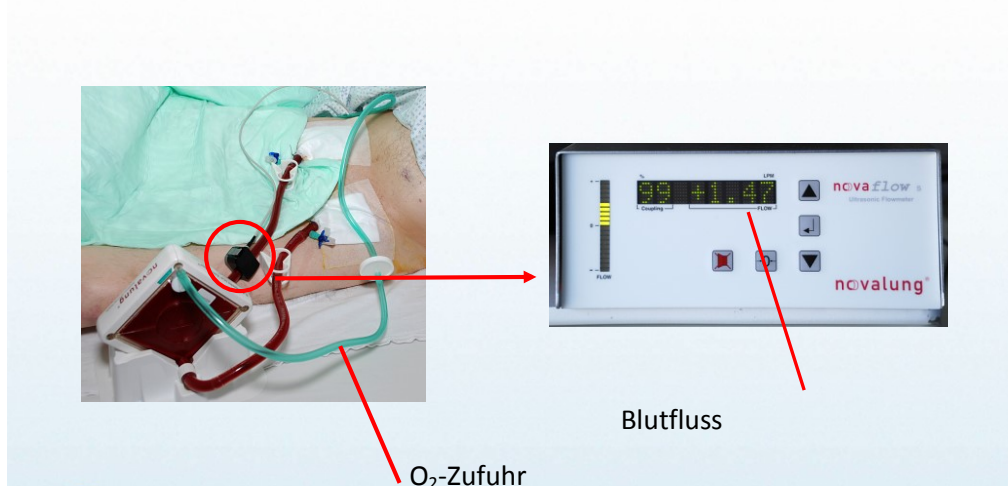


Abbildung 6: Patient während einer Therapie mit einer ILA® (Novalung) und Vergrößerung des Flow Computers, Quelle: Internistische Intensivstation, Universitätsklinikum Münster

1.1.2 Besonderheiten von ECMO- Kanülen

Gegenüber anderen zentral eingebrachten Kathetern unterscheiden sich ECMO-Kanülen nicht nur im Durchmesser sondern auch im Design, entsprechend der Funktion und der längeren Verweildauer. Dem Design der ECMO-Kanülen liegen zwei wichtige Eigenschaften zugrunde. Ein maximaler Fluss mit niedrigen Widerständen muss möglich sein, um eine möglichst geringe Schädigung der Blutbestandteile zu gewährleisten. Die Auswahl einer möglichst großlumigen Kanüle in Abhängigkeit vom Gefäßlumen ist dabei

entscheidend, da entsprechend dem Hagen-Poiseuillschen- Gesetz eine Verringerung des Lumens (Radius) zu einem ausgeprägten Anstieg des Widerstandes führt (4.Potenz des Radius) (44). Als zweiter Punkt ist die Struktur der Kanüle entscheidend, die weder zu starr noch zu flexibel sein darf. Bei starren Kanülen droht bei der Insertion eine Verletzung des Gewebes und der Gefäße, bei zu hoher Flexibilität droht das Abknicken beim Einführen und während des Betriebs und damit ein Funktionsverlust der Kanüle. Die modernen Kanülen werden in der Regel aus Polyurethan gefertigt, das bei Raumtemperatur eine hohe Stabilität besitzt und bei Körpertemperatur flexibler wird. Zur besseren Stabilisierung und vor allem Flexibilität ist ein zusätzliches Drahtgeflecht in die Kanüle eingewebt. Die Röntgendichte des Materials ermöglicht eine schnelle und einfache radiologische Lagekontrolle der Kanülen (3).

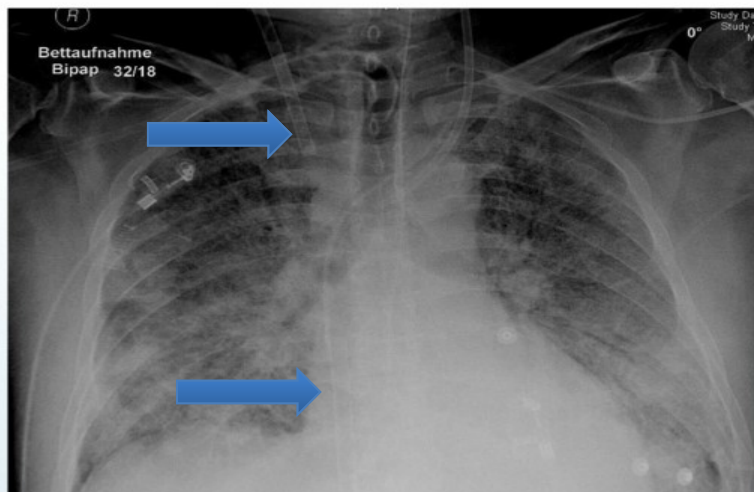


Abbildung 7: ECMO-Kanülenlage bei einer vv-ECMO nach jugulär-femoraler Punktion im Röntgen-Thoraxbild, Quelle: Internistische Intensivstation, Universitätsklinikum Münster

Aufgrund der hohen Durchflussraten kommt es zu einem kontinuierlichen Kontakt der Blutbestandteile mit nicht-endothelialisierten Oberflächen. Die Folge daraus ist eine Leukozytenaktivierung mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren, eine Aktivierung des Gerinnungssystems ähnlich einer disseminierten intravasalen Koagulopathie und eine Thrombozytenaggregation mit daraus folgender Thrombozytopenie. Es kommt zu einer systemischen Inflammationsreaktion, die als Postperfusionssyndrom bezeichnet wird und für viele Komplikationen unter der extrakorporalen Zirkulation verantwortlich ist (99).

Durch den Einsatz heparinbeschichteter Kanülen und ECMO-Systeme konnte eine verminderte humorale und zelluläre Aktivierung erreicht werden und daraus folgend das antikoagulatorische Regime angepasst werden. Das Risiko für Hämorrhagien konnte signifikant gesenkt werden (99). Weitere technische Entwicklungen der Kanülen ermöglichen inzwischen auch, Patienten ohne Heparin, besonders bei heparin-induzierter Thrombozytopenie II zu behandeln. Neben Bivalirudin-beschichtete Kanülen werden in neuesten Entwicklungen biokompatible Beschichtungen, welche den elektrischen Ladungen des Endothels nachempfunden sind, genutzt. Diese bestehen aus Para-Methoxyethylamphetamin (PMEA). In ersten Versuchen zeigte sich eine geringere Thrombozytenaktivierung und eine effektivere Thrombozytenfunktion gegenüber dem Einsatz konventioneller Kanülen (44).

Je nach Funktion unterscheidet sich auch der Aufbau der Kanülen. Venöse Kanülen müssen ausreichend Blut aus dem Gefäßsystem abziehen. Der Kanüldurchmesser und damit die Flussrate der venösen Kanüle limitiert den Gesamtfluss des Systems. Aufgrund der Kollapsneigung der venösen Gefäße ist nur ein geringer Unterdruck zum Erreichen des Blutflusses möglich. Durch zusätzliche seitliche Öffnungen in der Kanülenwand werden die Scherkräfte auf die Gefäßwand und die korpuskulären Bestandteile des Blutes reduziert. Trotz turbulentem Fluss im Bereich der Öffnungen gelingt so eine höhere Drainierungsrate (44) (68).

Arterielle Kanülen sind deutlich schmäler aufgrund der geringeren Gefäßgröße im Vergleich zu den venösen Kapazitätsgefäßen. Aufgrund des geringeren Durchmessers und damit des erhöhten Widerstandes sind für einen adäquaten Fluss deutliche höhere Drücke notwendig. Der hohe Fluss sorgt für einen starken Jet mit hohen Turbulenzen bei Rückgabe des Blutes in das Gefäß. Dieser kann zu Verletzungen der Gefäßwände führen, mit daraus folgenden thrombotischen Ablagerungen und möglichen thrombembolischen Komplikationen. Zur Reduktion der Jetgeschwindigkeit wurden Kanülen mit veränderter Spitzenform sowie zusätzlichen Seitenlöchern entwickelt (44) (60). Albert et al zeigten, dass der Einsatz von Kanülen mit einer gebogenen Spitze zu einer signifikanten Reduktion der Schlaganfallrate bei Einsatz in der Herzchirurgie führte (2).

Kanülen

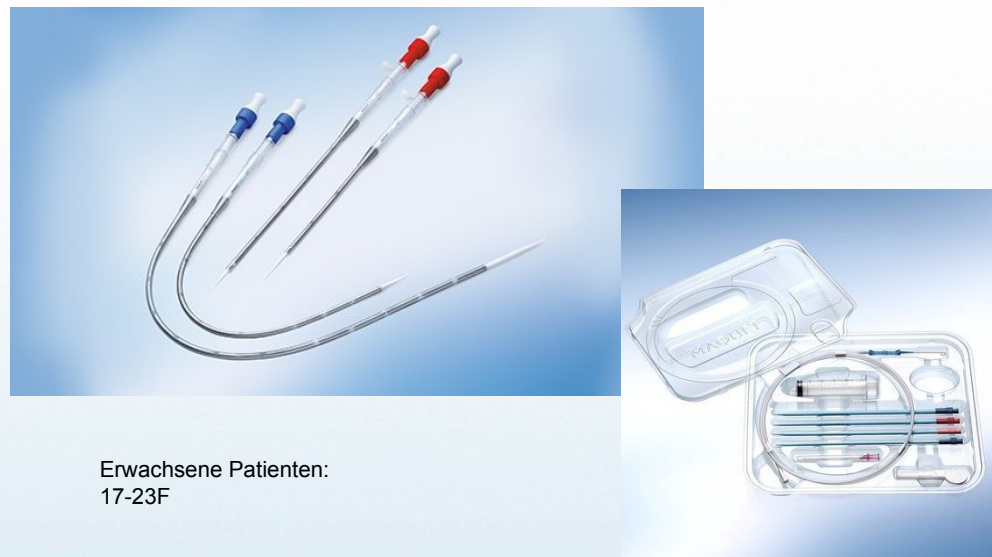


Abbildung 8: Arterielle und venöse ECMO-Kanülen

Quelle: Maquet Cardiopulmonary, rechts Punktionsset mit Dilatatoren für die perkutane Anlage, arterielle Kanülen mit rotem Schaft, venöse Kanülen mit blauem Schaft

Verbesserungen und Modifikationen der Kanülen sorgten für eine Reduktion der thrombotischen und hämorrhagischen Komplikationen. Infektionen sind hingegen weiterhin gefürchtet, da die behandelten Patienten in der Regel auf die extrakorporale Zirkulation angewiesen sind, und ein Wechsel des Systems oft nicht möglich ist.



Abbildung 9: Jugulär einliegende ECMO-Kanüle bei einem Patienten mit ARDS bei generalisierter Varizella-zoster-Infektion

1.2 Infektiologie: Katheter-assoziierte Infektionen

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Als Katheter-assoziierte Infektion (Catheter-related infection, CRI) werden sowohl lokale – als auch systemische Infektionen mit Ausgang von venösen oder arteriellen Gefäßkathetern bezeichnet. Tabelle 1 gibt einen Überblick über

die Katheter-assoziierten Infektionen nach Kriterien der CDC/HICPAC (Center of Disease Control/ Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee).

Tabelle 1: Definition der Katheter-assoziierten Infektionen nach CDC/HICPAC

Katheterkolonisation	Wachstum von mindestens 15 Kolonien oder mehr (semiquantitative Kultur) oder mehr als 10 Kolonien (quantitative Kultur) vom proximalen oder distalen Kathetersegment in Abwesenheit von klinischen Symptomen einer Infektion
Infektion der Einstichsstelle	Rötung, Druckschmerz, Verhärtung oder Eiterbildung im Hautbereich <2cm um die Kathetereinstichsstelle
Tascheninfektion	Rötung und Nekrose der Haut oberhalb eines implantierten Gerätes oder eitriges Exsudat im Subkutangewebe der Tasche
Infektion der Hauttunnelung	Rötung, Druckschmerz und Verhärtung des Gewebes oberhalb des Katheters mit einer größeren Entfernung als 2cm von der Einstichsstelle
Katheter-assoziierte Blutstrominfektion	Nachweis eines Mikroorganismus (gleiche Spezies, gleiches Resistogramm) Kultur des Katheters und aus einer Blutkultur (möglichst entnommen aus einer peripheren Vene) bei einem Patienten mit klinischen Zeichen einer Sepsis (Fieber, Schüttelfrost und/ oder Hypotonie) und keiner weiteren Infektionsquelle.
Ohne laborchemischen Nachweis	Bei Entfieberung nach Entfernen des verdächtigten Katheters besteht der indirekte Hinweis für eine Katheter-assoziierte Blutstrominfektion
Infusions-assoziierte Blutstrominfektion	Isolation des gleichen Keimes aus der applizierten Infusion und einer peripher entnommenen Blutkultur ohne Hinweis für eine andere Infektionsquelle

Übersetzt nach Lugauer: Definitionen der Katheter-assoziierten Infektionen nach CDC/HICPAC (Centers for Disease Control/Hospital Infection Control Practices Advisory Committee) 1996 (52)

Die Blutstrominfektion oder Bakteriämie, im Englischen „Bloodstream Infektion“ (BSI), ist die schwerste Form der Katheter-assoziierten Infektionen und bezeichnet das Einschwemmen von Bakterien in den Blutkreislauf. 80% der primären Bakteriämien treten in Zusammenhang mit der Anlage oder Verwendung eines zentralvenösen Katheters auf. Treten neben der Bakteriämie klinische Zeichen einer Infektion auf, so besteht eine katheter-assoziierte Blutstrominfektion (CRBI), die im Deutschen auch als Katheter-assoziierte Sepsis bezeichnet wird (26). Klinische und laborchemische Kriterien der Sepsis wurden 1992 auf der Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) zum Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) zusammengefasst (12). Bestehen bei einem Patienten zwei der folgenden Symptome Fieber/ Hypothermie, Tachykardie, Tachypnoe oder Leukozytose/ Leukozytopenie, so kann die Ursache eine Infektion sein. Die Diagnosekriterien eines SIRS, der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schocks, entsprechend der Leitlinien der Deutschen Sepsis Gesellschaft, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock entsprechend der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz (12)

I. Nachweis der Infektion	Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien
II. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (mind. 2 Kriterien)	<ul style="list-style-type: none"> - Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) - Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min - Tachypnoe (Frequenz ≥ 20/min) o. Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4.3$ kPa/ ≤ 33 mmHg) - Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild
III. Schwere Sepsis: Nachweis einer Infektion +SIRS + Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)	<ul style="list-style-type: none"> - Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium. - Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein. - Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10$ kPa (≤ 75 mmHg) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$-Verhältnis von ≤ 33 kPa (≤ 250 mmHg) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein. - Renale Dysfunktion: Eine Diurese von ≤ 0.5 ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins > 2-fache oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches. - Metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration $> 1,5$-fache oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
IV Septischer Schock: Nachweis einer Infektion +SIRS + Hypotonie	<ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie: für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 65 mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck ≥ 65 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

Davon abzugrenzen ist die epidemiologisch orientierte Definition der primären Sepsis des Center for Disease Control and Prevention (CDC) in den USA, die auch vom Robert-Koch-Institut verwendet wird. Entscheidend für die Diagnostik ist der kulturelle Nachweis eines Erregers im Blutstrom ohne Fokus in einem anderen Organsystem (79). In Tabelle 3 ist die Definition der primären Sepsis nach CDC-Kriterien des Robert-Koch-Institutes aufgeführt.

Tabelle 3: Definition für nosokomiale Infektionen: Primäre Sepsis (CDC-Definition)

B1 Durch das Labor bestätigte Sepsis	<p>muss einem der nachfolgenden Kriterien entsprechen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pathogener Erreger aus Blutkultur isoliert, welcher nicht mit Infektion an anderer Stelle verwandt* ist, 2. eines der folgenden: Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$), Schüttelfrost oder Hypotonie (systolischer Druck ≤ 90 mmHg) und eines der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> - gewöhnlicher Hautkeim, welcher nicht mit einer Infektion an anderer Stelle verwandt* ist, wurde aus zwei zu verschiedenen Zeiten entnommenen Blutkulturen isoliert, - gewöhnlicher Hautkeim wurde in mindestens einer Blutkultur bei einem Patienten mit intravasulärem Fremdkörper isoliert und Arzt beginnt entsprechende antimikrobielle Therapie, - positiver Antigen-Bluttest und Krankheitserreger ist mit Infektion an anderer Stelle nicht verwandt. <p>* stimmt der aus der Blutkultur isolierte Mikroorganismus mit einer nosokomialen Infektion an anderer Stelle überein, wird die Sepsis als sekundäre Sepsis klassifiziert. Eine Ausnahme besteht bei der katheterassoziierten Sepsis, die als primäre klassifiziert wird, auch dann, wenn lokale Infektionszeichen an der Kathetereintrittsstelle ersichtlich sind</p>
B2 Klinische Sepsis	<p>muss den folgenden Kriterien entsprechen: eines der folgenden Anzeichen ohne andere erkennbare Ursache:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fieber ($>38^{\circ}$), Hypotonie (systolischer Druck < 90 mmHg), Oligurie (< 20 ml/h) ohne sonstige erkennbare Ursache und sämtliche der folgenden Anzeichen: <ol style="list-style-type: none"> 1. keine Blutkultur durchgeführt oder keine Mikroorganismen oder Antigene im Blut entdeckt, 2. Keine offensichtliche Infektion an anderer Stelle, 3. Arzt leitet eine Therapie wegen Sepsis ein.

Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert Koch-Institut(79)

Laut CDC wird die Katheter-assoziierte Septikämie definiert als Nachweis des Keimes an der Katheterspitze, Infusionslösung oder aus Blutkulturproben mit entsprechendem Konzentrationsgefälle zwischen einer Entnahme aus dem Katheter und einer peripher entnommenen Probe (55).

Mit ca. 14% ist die CRBI die dritthäufigste Ursache einer nosokomialen Infektion, bei kritisch kranken Intensivpatienten ist der Anteil mit 23% noch deutlich höher (77). Pro Jahr treten in den USA ca. 250.000 Fälle auf, davon 80.000 bei intensivmedizinischen Patienten. Ca. 30.000- 62.000 Patienten versterben pro Jahr an dieser Komplikation (63). Nachdem bereits seit mehreren Jahren Programme zur Vermeidung katheter-assoziiertes Infektionen etabliert sind, zeigte 2011 der English National Point Prevalence Survey on Healthcare associated Infections and Antimicrobial Use, dass immer noch in 40% der primären Blutstrominfektionen ein zentralvenöser Katheter die Ursache war (39).

In Deutschland werden katheter-assoziierte Infektionen (CRI) durch das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) erfasst. Die Quantifizierung erfolgt durch Angabe von Fällen pro 1000 Tage eines einliegenden Katheters. Es zeigte sich, dass in Deutschland zwischen 1997 und 2002 1,8 Fälle pro 1000 Kathetertage auftraten, 2011-2015 konnte die Rate weiter auf 1,06 Fälle pro 1000 Kathetertage gesenkt wurden (43) (95).

Die zusätzlichen Therapiekosten pro überlebenden Patienten mit einer katheterassoziierten Infektion in den USA belaufen sich auf \$28.960 (70) (71).

In Deutschland gibt es bezüglich der zusätzlich anfallenden Kosten keine genauen Angaben. Pro Jahr versterben ca. 1000-1300 Patienten (12-15% der Infizierten) an katheterassoziierten Blutstrominfektionen (29) (30).

Man kann also zusammenfassen, dass katheterassoziierte Infektionen ernstzunehmende Komplikationen sind, welche eine medizinische und ökonomische Belastung für das Gesundheitssystem darstellen (95).

1.2.2 Risikofaktoren und Pathogenese der CRBI

Die Inzidenz einer katheterassoziierten Sepsis ist von verschiedenen Faktoren, wie den Grund- und Nebenerkrankungen des Patienten, Art des verwendeten Katheters, Lokalisation der Katheterinsertion, sowie der Katheterpflege und -versorgung, abhängig (13).

Die CDC empfiehlt bei der Anlage eines zentralvenösen Katheters die juguläre oder subclaviale Position zu wählen um infektiöse Komplikationen zu minimieren (63). Es gibt jedoch keine randomisierte kontrollierte Studie, die CRBI zwischen den zentralen Zugangsmöglichkeiten jugulär, subclavial und femoral vergleicht. Richet et al. untersuchten 503 zentralvenöse Katheter. Es ergab sich ein erhöhtes Besiedlungsrisiko bei Punktion der V. jugularis interna, sowie einen deutlichen Anstieg der Besiedlungsrate ab dem 4. Kathetertag (78). Goetz et al. konnten 1998 in ihrer Studie keine signifikanten Unterschiede bezüglich einer CRBI zeigen, jedoch eine Tendenz zu erhöhter Besiedlungsrate bei femoraler Punktion (33). Merrer et al. verglichen 2001 die femorale Punktion mit einer Katheterlage in der V. subclavia. Hier zeigte sich bei insgesamt 289 Patienten eine signifikant erhöhte Infektionsrate bei femoraler Lage (56).

In zwei Übersichtsarbeiten, der Cochrane Library und Marik et al., konnten anhand der Daten von 1513 bzw. 1006 Kathetern bezüglich der Wahl des Punktionsortes keine signifikanten Unterschiede in der CRBI-Rate gefunden werden (32) (54). Die Wahl des Punktionsortes ist dementsprechend an den individuellen Patienten, seine Grunderkrankung, sowie die Art des Katheters, anzupassen. Es gibt fünf potenzielle Wege zur Entstehung einer CRBI, die in Abbildung 10 schematisch dargestellt sind.

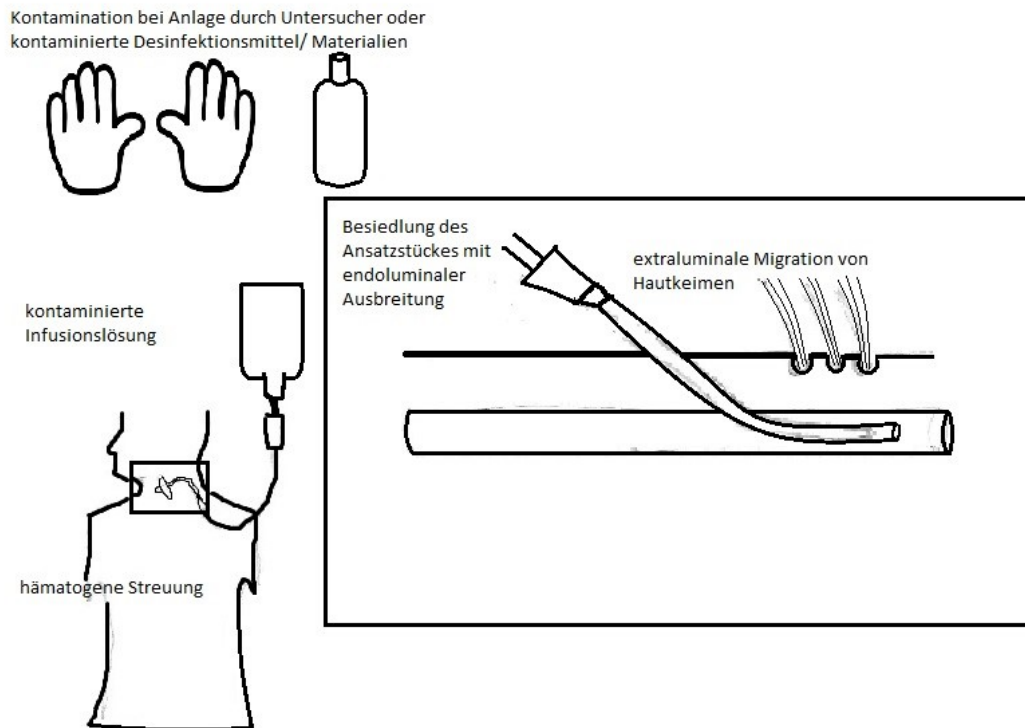


Abbildung 10: Pathogenese anhand der Infektionswege einer katheter-assoziierten Sepsis, modifiziert nach Eggimann (25)

In der Regel kommt es vor der Infektion zu einer Besiedlung des Katheters(58). Bereits bei der Anlage des Katheters kann es zu einer Kontamination und damit folgenden Besiedlung des Katheters kommen. Ursächlich kann eine unzureichende Hautdesinfektion, unzureichende Händedesinfektion des Anwenders oder, extrem selten, kontaminiertes Material oder Desinfektionsmittel sein. Präventive Maßnahmen und Edukation zielen vor allem auf eine Verbesserung der Hygiene bei Anlage ab. Alleine durch die Auswahl eines Chlorhexidin-haltigen Desinfektionsmittels bei Anlage eines zentralvenösen Katheters konnte eine Reduktion der katheterassoziierten Blutstrominfektionen erreicht werden (57) (67).

Der häufigste Infektionsweg ist eine extraluminale Migration von Hautkeimen durch die Einstichstelle. Eine zuvor bestehende Hautbesiedlung gilt als unabhängiger Risikofaktor für eine katheter-assoziierte Infektion (53) (71).

Cooper et al. zeigten in einer experimentellen Arbeit, dass nach Beimpfung eines Katheters mit Bakterien eine Migration bis zur Katheterspitze innerhalb von 24 h möglich ist. Es zeigte sich eine Fortbewegung von ca. 4 cm innerhalb einer Stunde (22).

Der dritte Weg ist eine endoluminale Ausbreitung nach Kontamination der Luer-Lock-Konnektionsstelle (Ansatzstück). Durch die häufigen Diskonnektionen zum Verabreichen von Medikamenten oder durch Blutentnahmen kann es zu Kontamination durch Hautkeime des Patienten oder des medizinischen Personals kommen. In einer experimentellen japanischen Arbeit zeigte sich in 50% der untersuchten Katheter eine bakterielle Kontamination der Luer-Lock-Konnektionsstelle. Intraluminale Ablagerungen von Medikamentenresten und besonders parenteraler Ernährung fungieren als Nährboden, so dass nach kontinuierlicher Verabreichung von Substanzen elektronenmikroskopisch endoluminal Bakterien nachgewiesen werden konnten (61).

Dabei ist die Häufigkeit der Öffnung für Wechsel der Infusionen, Messungen oder Blutentnahmen der entscheidende Risikofaktor (26) (59). Unter anderem Raad et al. zeigten in ihrer Arbeit den quantitativen Zusammenhang zwischen endoluminaler Besiedlung und Liegedauer des Katheters (72). Nach einem Review von Safdar et al. steigt das Infektionsrisiko nach einer Liegedauer von 5-7 Tagen an (83). In mehreren Studien konnte jedoch durch einen routinemäßigen Wechsel des Katheters keine Senkung der assoziierten Blutstrominfektionen erreicht werden (8) (21). Aktuell gibt es daher keine Empfehlung zum routinemäßigen Wechsel bei unklarer Datenlage und interventionellem Risiko bei der Neuanlage (63).

Auch das Material des Katheters spielt bei CRBI eine wichtige Rolle. In vitro Studien konnten einen Vorteil von Polytetrafluorethylen (PTFE), Silikon-Elastomeren oder Polyurethan gegenüber Kathetern aus Polyvinylchlorid oder Polyethylen zeigen (13). Auch Eigenschaften der Bakterien spielen eine Rolle für die Wahrscheinlichkeit der Katheterinfektion. Beispielsweise koagulase-negative Staphylokokken (CoNS) können besser an der Polymeroberfläche der Katheter anhaften als *Escherichia coli* oder *Staphylococcus aureus* (35).

Durch eine zusätzliche extraluminale und/oder luminale Beschichtung kann die Katheterbesiedlung gehemmt werden. Als besonders effektiv zeigten sich dabei Katheter mit einer Minocyclin-Rifampicin-Beschichtung. Die Reduktion war besonders bei Intensivpatienten zu beobachten, jedoch nicht bei neutropenen Patienten mit einer langen Katheterverweildauer (47). Möglicherweise liegt die Ursache hierfür in einer eingeschränkten Wirkungszeit der Beschichtung. Ab einer Katheterliegezeit von 7-10 Tagen ergibt sich kein Benefit für den Einsatz beschichteter Katheter (26). In einer Cochrane Metaanalyse konnten keine Unterschiede in den Endpunkten Katheter-assoziierte Sepsis und Mortalität im Vergleich zu nicht-imprägnierten Kathetern gezeigt werden (47).

Die intravasale Lage des Katheters führt zu einer ständigen Thrombozyten- und Gerinnungsaktivierung mit Ablagerung von Albumin Fibrinogen, Fibronectin und Laminin und damit Veränderungen der Oberflächenstruktur. Besonders *S.aureus* aber auch koagulasenegative Staphylokokken können auf ihrer Zelloberfläche Adhärenzproteine bilden, mit denen sie an diesen Ablagerungen anhaften können (26) (73).

Zudem sezernieren u.a. Staphylokokken, Enterokokken, gramnegative Keime wie *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* und *Pseudomonas* spp. aber auch *Candida* spp. einen Biofilm, der für eine zusätzliche Verstärkung der Bindung an anorganischen Oberflächen sorgt. Der Biofilm wird definiert als eine mikrobielle Lebensgemeinschaft aus Bakterien und/ oder Pilzen, die eine schützende Matrix bilden und sezernieren (23). Im Vergleich zu den sich frei bewegenden Bakterien (planktonisch) sind die Biofilmbildner gekennzeichnet durch eine erhöhte Resistenz gegen antimikrobielle Substanzen. Zu den zugrundeliegenden Mechanismen gehören eine schlechtere Erreichbarkeit der Keime durch eine mangelnde Biofilmpenetration der Substanzen und deren mögliche Inaktivierung durch Enzyme im Biofilm. Zudem wird durch eine direkte Beeinflussung der Leukozyten die Phagozytose gehemmt bei gleichzeitiger Schädigung vitalen Gewebes durch Freisetzung inflammatorisch wirksamer Mediatoren (104).

Eine langsamere Wachstumsrate mit geringer Stoffwechselaktivität sowie eine veränderte Genexpression mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika und führen zu einer weiteren verschlechterten Wirksamkeit der antimikrobiellen Substanzen (58).

Rachid et al. wiesen bei *Staphylococcus epidermidis* nach, dass durch die Gabe von verschiedenen Antibiotika aus mehreren Gruppen eine vermehrte Genexpression im Bereich des ica-Locus induziert und damit die Biofilmbildung verstärkt wird (74). Alkohol, verschiedene Medikamente, Harnstoff, oxidativer Stress, wechselnde Blutzuckerkonzentrationen sowie anaerobe Bedingungen sind weitere Faktoren, die eine Biofilmbildung induzieren (24).

Deutlich seltener sind Katheterbesiedlungen durch hämatogene Streuung von Bakterien aus anderen Infektionsfoki oder durch Applikation von kontaminierten Medikamenten oder Blutprodukten (13) (26).

1.2.3 Erregerspektrum der CRBI

Typische Erreger katheter-assoziierten Infektionen sind Hautkeime (65% der Fälle) (26). Die Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System in Deutschland (KISS) der Jahre 2011-2015 zeigen, dass koagulasenegative Staphylokokken (CoNS) mit ca. 32% der häufigste nachgewiesene Keim bei ZVK-assoziierten Infektionen sind. In 3% der Fälle wurden neben den koagulasenegativen Staphylokokken noch weitere Keime nachgewiesen. Andere sehr häufige Erreger sind Enterokokken in ca. 21% und *S. aureus* in ca. 15% der Fälle. In den letzten Dekaden zeigte sich eine zunehmende Rate an katheter-assoziierten Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Bakterien bei kritisch kranken Patienten und auch Patienten unter länger bestehender Antibiotikatherapie (55). Immerhin 5% der ZVK-assoziierten Septikämien waren durch *Klebsiella* spp. ausgelöst, von denen immerhin fast 7% extended-spectrum-beta-lactamase-Bildner (ESBL) waren. Auch Pilze, im speziellen *Candida* spp., sind in ca. 6% der Fälle Auslöser einer CRBI (43). Aufgrund der Biofilmbildung und damit schlechterer Angreifbarkeit für Antimykotika,

besonders bei Patienten mit parenteraler Ernährung, sind invasive Candidämien für die höchste Morbiditäts- und Mortalitätsrate aller Blutstrominfektionen verantwortlich (51) (100) (101).

1.2.4 Diagnostische Kriterien

1.2.4.1 Klinische Diagnostik

Es gibt keine sicheren klinischen Kriterien für eine katheter-assoziierte Infektion. Neu aufgetretenes Fieber ist der sensitivste klinische Parameter für eine Infektion, aber die Spezifität ist gering (55). Ein plötzlicher Fieberanstieg bei einem intensivmedizinisch betreuten Patienten hat zu 80-90% eine andere Ursache als eine Katheterinfektion (92). Treten neben einer systemischen Inflammation (Fieber, Schüttelfrost) zusätzlich lokale Entzündungszeichen der Einstichstelle auf, sind katheter-assoziierte Infektionen besonders mit Erregern wie *S. aureus* oder gramnegativen Bakterien wahrscheinlich (84). Lokale Entzündungszeichen an der Einstichstelle als einzelner Parameter zeigen eine schlechte Korrelation mit dem Auftreten einer CRBI. In einer großen Studie ermittelten Safdar et al eine Sensitivität zwischen 0-3% (84). Eine Begründung ist dass, der häufigste Erreger der CRBI koagulasenegative Staphylokokken sind, die eher geringe lokale und systemische Inflammationreaktion auslösen. Ähnlich ist es mit den laborchemischen Infektparametern bei CoNS assoziierter Blutstrominfektion. Rewa et al. untersuchten 573 Patienten mit Verdacht auf eine primäre katheter-assoziierte Sepsis. Neben einer kulturellen Diagnostik wurden Entzündungsparameter (Interleukin 6, C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) ermittelt. Bei nachgewiesener Sepsis durch koagulasenegative Staphylokokken zeigte sich keine statistisch signifikante Erhöhung der Entzündungsparameter im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Infektion. Im Gegensatz dazu waren die Werte bei anderen mikrobiologischen Erregern deutlich erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe (76).

Theodorou et al. untersuchten ebenfalls Inflammationsparameter bei intensivmedizinischen Patienten mit katheterassoziierter Blutstrominfektion.

PCT war im Vergleich zur Leukozytenzahl und CRP der beste Prädiktor für eine Sepsis und in der Folge auch als Kontrollparameter für das Ansprechen einer antimikrobiellen Therapie. Die Sensitivität und Spezifität lagen bei einem PCT-Wert $>0,7\text{ng/ml}$ bei $>90\%$, so dass eine Bestimmung zur Diagnosesicherung hilfreich sein kann (96).

1.2.4.2 Mikrobiologische Diagnostik

Es gibt mehr als 16 verschiedene mikrobiologische Nachweismethoden einer katheter-assoziierten Infektion. Unterschieden wird in konservative und nicht-konservative Maßnahmen. Konservative Untersuchungen beziehen sich auf Diagnostiken bei einliegendem Katheter, Voraussetzung für die nicht-konservative Diagnostik ist die Entfernung des Katheters (13). Die am häufigsten verwendeten Untersuchungen werden in der Folge näher erläutert.

1.2.4.2.1 Konservative Verfahren

Ohne Entfernung des Katheters sind die diagnostischen Möglichkeiten limitiert. Der positive Keimnachweis in einer Blutkultur rechtfertigt, je nach klinischem Zustand des Patienten, einen Therapieversuch, ohne dass eine sofortige Entfernung des Katheters notwendig ist (13). Bei chirurgisch implantierten Kathetern wie einem Port, Hickman- oder Demers-Katheter können so unnötige Operationen besonders bei schwierigen vaskulären Verhältnissen vermieden werden.

In Abhängigkeit von den häufigsten Besiedlungswegen (extraluminal und endoluminal) haben Entnahmen von Kulturen aus der Konnektionsstelle und Abstriche der Einstichstelle eine hohe Sensitivität (ca. 80-90%) und vor allem bei negativem Befund eine hohe negative Voraussagekraft (97%) (19). Eine einfache Methode ist die Gewinnung von parallel abgenommenen Blutkulturen aus dem Katheter und einer peripheren Vene (28). Bei einer fünf- bis zehnfach höheren Koloniezahl pro ml Blut aus der aus dem Katheter entnommenen

Kultur ist das Vorliegen einer katheterassoziierten Infektion wahrscheinlich. Voraussetzung für eine gute Sensitivität dieser Methode (ca. 80%) ist eine zugrunde liegende Bakteriämie. Die Spezifität liegt zwischen 94 und 100% (92). Angelehnt an dieses Verfahren ist die von Blot und Brun-Buisson entwickelte Methode „Differential in time to positivity“ (10) (11). Auch hier werden zeitgleich über den Katheter und zusätzlich peripher Blutkulturen abgenommen. Bei Vorliegen einer Katheterinfektion gelingt der positive Bakteriennachweis aufgrund der höheren Bakteriendichte in der Blutkultur aus dem Katheter mindestens 2 Stunden früher als aus der peripher gewonnenen Kultur. Der Aufwand der Methode ist deutlich geringer als bei der quantitativen Aufarbeitung der Kulturen. Die Sensitivität (91%) und Spezifität der Methode (94%) sind sehr hoch (10) (11). Da viele Krankenhäuser inzwischen Blutkulturapparate nutzen ist die Methode nach Blot einfach anzuwenden erleichtert die Diagnostik einer CRBI.

1.2.4.2.2 Nicht-konservative Verfahren

Die am meisten verbreitete Methode und Referenzmethode in den meisten Studien ist die semiquantitative Agar-Roll-Technik nach Maki (13). Hierbei wird eine Kultur durch Abrollen der distalen Katheterspitze auf einer Blutagarplatte angelegt. Bei der Entfernung des Katheters ist eine Kontamination mit Hautkeimen, wie koagulasenegative Staphylokokken, besonders bei schwierigen Zugangswegen möglich. Bei einer höheren Koloniezahl, definiert mit ≥ 15 KbE (Kolonie bildende Einheiten) in der Kultur, ist eine relevante Besiedlung des Katheters wahrscheinlich (55). Die Spezifität dieser Methode liegt zwischen 76 und 96% (53). Abhängig von den klinischen Symptomen und der Liegedauer wurde die positiv prädiktive Aussagekraft für eine katheterassoziierte Blutstrominfektion in den Studien sehr unterschiedlich eingeschätzt. Der positiv prädiktive Wert variierte zwischen 8,8 und 72% (13).

Bei der Methode nach Maki werden zumindest theoretisch Keime an der Außenseite des Katheters erfasst, die folgenden Methoden erfassen auch

endoluminale Besiedlungen. Die Katheterspitze wird bei der Methode nach Cleri et al. mit einer kleinen Kanüle punktiert und gespült (20). Bei der Methode nach Brun-Bouisson et al. wird die Katheterspitze in ein Nährmedium gegeben, anschließend erfolgt ein intensives Schütteln durch den Vortexmischer. Die abgelösten Bakterien werden quantitativ erfasst. Ein Wert ≥ 1000 KbE/ml spricht für eine Katheterinfektion (15) (20). Eine Besiedlung der Außen- und Innenseite wird durch ein Lösen der Bakterien durch Ultraschall und anschließender Quantifizierung bei der Methode nach Sherertz et al. möglich (89). Sie zeigte eine um 20% höhere Sensitivität im Vergleich zur semiquantitativen Methode nach Maki (90). Nachteile sind ein deutlich höherer technischer Aufwand und die schwierige Standardisierung der Ultraschallanwendung.

1.2.4.3 Zusammenfassung Diagnostik

Die Diagnostik einer katheter-assoziierten Sepsis ist weiterhin eine medizinische Herausforderung. Klinische Zeichen, Laborparameter mikrobiologische Ergebnisse sowie der Ausschluss anderer Infektionsquellen müssen ein gemeinsames Bild zur sicheren Diagnosestellung ergeben. Ein Entfiebern innerhalb von 24 Stunden nach Entfernung des Katheters ist weiterhin ein guter klinischer Hinweis auf eine stattgehabte Infektion durch den Katheter (91). Die amerikanischen Leitlinien empfehlen aufgrund der einfachen diagnostischen Methode als Referenzmethode weiterhin die semiquantitative Methode nach Maki (13) (55).

1.2.5 Behandlung katheter-assoziiertes Infektionen

Die beiden wichtigsten Punkte der Therapie einer katheter-assoziierten Blutstrominfektion sind die Einleitung einer spezifischen antimikrobiellen Therapie und die Entfernung des Katheters (13). Eine verzögerte antibiotische Therapie führt bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis zu einer signifikant

erhöhten Krankenhausmortalität (40). Eine Entfernung des Katheters wird empfohlen bei klinischen Zeichen einer Sepsis oder Bakteriämie über mehr als 48 Stunden, lokalen Infektionszeichen, Auftreten von systemischen infektiösen Komplikationen (Endokarditis, Lungenabsiedlungen, periphere Embolien) und Reinfektion nach Beendigung der antibiotischen Therapie ohne weiteren Fokus (13) (26) (55). Man geht davon aus, dass unter dem Verdacht auf eine Infektion ca. 75-90% der intravaskulären Katheter unnötigerweise entfernt (26) (82) (102).

Auf einigen Intensivstationen wird daher zur Reduktion interventioneller Komplikationen zunächst ein direkter Wechsel des Katheters über einen Führungsdraht durchgeführt. Eine neue Punktion erfolgt erst bei Nachweis bestimmter Keime (u.a. *S. aureus*, gramnegativer Bakterien oder *Candida* spp.) im zweiten Schritt (26) (55). Besonders bei Infektionen mit niedrig pathogenen Erregern wie CoNS oder auch länger einliegenden - oder getunnelten Kathetern gibt es inzwischen erfolgreiche Therapiekonzepte mit einer hochdosierten antibiotischen „Lock“ Therapie. Hierbei werden hoch dosierte antimikrobielle Substanzen in den Katheter gespritzt um dort intensiver zu wirken, während der Katheter nicht genutzt wird (7) (18).

Zusammenfassend müssen die therapeutischen Maßnahmen einschließlich einer initial empirischen antibiotischen Therapie an den jeweiligen Patienten, seine Erkrankung und Risikofaktoren, den klinischen Verlauf, die Art und Lokalisation des Katheters, die Liegedauer und die mikrobiologischen Ergebnisse angepasst werden.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

In unserer retrospektiven Studie untersuchten wir die Daten von 173 konsekutiven Patienten, die zwischen Januar 2013 und September 2016 auf den Internistischen Intensivstationen 10 A Ost und 10 B Ost des Universitätsklinikum Münster mit einem extrakorporalen Lungen- oder Herz-Lungenunterstützungsverfahren behandelt worden sind.

Das Universitätsklinikum Münster ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung mit über 1.500 Betten in 30 Kliniken und einer jährlichen Versorgung von 62.000 stationären und 500.000 ambulanten Patienten. Die Internistischen Intensivstationen verfügen über 26 Betten, jährlich werden über 1800 schwer- und lebensbedrohlich erkrankte Patienten behandelt. 16 Fach- und Assistenzärzte und 2 Oberärzte versorgen ein Patientenkollektiv, welches das gesamte internistische Erkrankungsspektrum erfasst (97). Neben der Übernahme von Patienten aus anderen Krankenhäusern werden ca. 30% der Patienten durch den Rettungsdienst der Stadt Münster und den umliegenden Kreisen zugewiesen. Neben einer differenzierten Kreislauf- und Beatmungstherapie werden extrakorporale Lungen- und Herz-Lungen-Ersatzverfahren (ECMO) in Kooperation mit dem Department für Herz- und Thoraxchirurgie durchgeführt.

Die Datenerhebung erfolgte aus dem intensivmedizinisch genutzten Patientendokumentationssystem „Quantitative Sentinel“ am Universitätsklinikum Münster und der digitalen Patientenakte des Krankenhausinformationssystem (Orbis®, Agfa HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland). Die Dateneingabe erfolgte direkt in ein Programm zur statistischen Auswertung (IBM SPSS 22® und IBM SPSS 23®, Ehningen, Deutschland).

Bezüglich der Durchführung der Studie bestand seitens der Ethikkommission des Universitätsklinikum Münster keinerlei Einwände (Aktenzeichen 2013-390-f-N).

2.2 Studienkollektiv

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von Januar 2013 bis September 2016. Es wurden alle konsekutiven erwachsenen Patienten eingeschlossen, die auf den Internistischen Intensivstationen des Universitätsklinikum Münster mit einem extrakorporalen Lungenunterstützungs-, oder Herz-Lungen-Ersatzverfahren behandelt wurden. Hierbei handelte es sich nahezu ausschließlich um Patienten, die im Rahmen ihrer internistischen Grunderkrankung ein akutes lebensbedrohliches Lungen- oder Herz-Kreislaufversagen entwickelten oder im Rahmen einer Intervention oder im postoperativen Verlauf bei akuter Verschlechterung des klinischen Zustandes eine kardiale und/oder pulmonale Komplikation entwickelten.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit elektiver Indikation zum Organersatz, z.B. eine Überbrückung zur Organtransplantation oder einer geplanten ECMO-Implantation im Rahmen chirurgischer oder interventioneller Eingriffe.

2.3. ECMO-Verfahren

Die Indikation zur ECMO-Therapie und die Versorgung des Patienten während des Verfahrens erfolgte gemäss der Leitlinien der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) (27). Als pumpenloses Organersatzverfahren setzten wir die ILA® der Firma Novalung (Heilbronn, Deutschland) ein, für ECMO und ECLS wurden die Rotaflow® oder Cardiohelp® der Firma Maquet Cardiopulmonary (Rastatt, Deutschland) verwendet. Je nach gewähltem Verfahren und sonographisch ermittelter Gefäßgröße wurden verschiedenen Kanülen ausgewählt. Bei pumpenlosem Verfahren wurde Novaport one KI ® der Größe 13-17 F der Firma Novalung (Heilbronn, Deutschland) eingesetzt. Für die ECMO wurden Kanülen der Größen 15- 23F der Firma Novalung (Novaport one KU®) und Maquet Cardiopulmonary (HLS-Kanülen ®) eingesetzt. Als Doppellumenkanüle wurde Novaport ® der Firma Novalung (Heilbronn, Germany) der Größe 24 F genutzt.

Die Implantation der extrakorporalen Zirkulation erfolgte primär durch perkutane Punktion und Anlage der Kanülen nach Seldinger-Technik. Standardmäßig wurden die Kanülen der vv-ECMO über die V. jugularis dextra und die V. femoralis dextra eingebracht. Ein Gefäßzugang mittels Doppellumenkanüle über die V. jugularis dextra oder alternative Punktionen der V. subclavia oder beider Vv. femorales wurden nur in Einzelfällen durchgeführt.

Bei den venoarteriellen Kreislaufersatzverfahren (ECLS) erfolgte standardmäßig die perkutane Punktion der V. femoralis und der kontralateralen A. femoralis. In Einzelfällen wurden beide Kanülen über die ipsilateralen Gefäße eingebracht. Zur Reduktion ischämischer Komplikationen wurde ergänzend eine Schleuse der Größe 6 F retrograd in die A. femoralis eingebracht und an den ECMO-Kreislauf über den arteriellen Schenkel des Schlauchsystems konnektiert. Wenn ein arterieller Zugang über die A. femoralis, z.B. aufgrund einer fortgeschrittenen peripheren arteriellen Verschlusskrankung (pAVK) nicht möglich war oder während der ECMO-Therapie zu ischämischen Komplikationen kam, wurde alternativ die Kanüle nach minichirurgischer Anlage einer Dacron-Gefäßanastomose in die A. subclavia bzw. axillaris oder mittels Gore-TexTM Prothese in die Aorta ascendens eingeführt.

Für die PECLA als pumpenloses Ersatzverfahren führten wir perkutane Punktionen der A. femoralis und der kontralateralen V. femoralis mit Vorbringung der Kanülen mittels Seldinger-Technik durch.

2.4 Erhobene Parameter

2.4.1 Klinische Parameter

Die für die Studie erhobenen Parameter zur Charakterisierung der Patienten waren Alter bei Aufnahme auf der Intensivstation [Jahre], Geschlecht [m/w], Intensivaufenthaltsdauer [Tage], Grunderkrankung, Art der verwendeten extrakorporalen Zirkulation [vv-ECMO, va-ECMO, PECLA], Indikation [Lungenversagen, Herz-Kreislaufversagen], Bedingungen während der

Implantation [Notfall, Reanimation] und Therapiedauer [Tage] des extrakorporalen Verfahrens. Als Outcome-Parameter wurden das Versterben während der extrakorporalen Zirkulation, während des Intensivaufenthaltes und die Ursache des Versterbens, z. B. ein septischer Schock oder eine Therapielimitierung im Rahmen eines hypoxischen Hirnschadens nach Reanimation, erfasst. Weiterhin dokumentierten wir die Durchführung einer antibiotischen Therapie am Tag der Kanülenentnahme.

Folgende klinische Parameter wurden während - und bis 48 Stunden nach Beendigung der ECMO-Therapie als mögliche Hinweise für ein Infektionsgeschehen erfasst: Temperatur, Herzfrequenz, Blutdruck. Erfasst wurden folgende Abweichungen:

- Hypothermie $<36^{\circ}\text{C}$ oder Hyperthermie $>38^{\circ}\text{C}$
- neu aufgetretene Hypotonie $<90\text{mmHg}$ systolisch oder Katecholamintherapie >1 Stunde
- neu aufgetretene Tachykardie $>90/\text{min}$

2.4.2 Laborchemische Parameter

Folgende Laborparameter wurden zu den Beobachtungszeitpunkten bei Anlage der ECMO, maximaler Wert während der ECMO-Therapie, Tag der ECMO-Explantation, 1.-3. Tag nach ECMO-Therapie, erfasst:

- Leukozytenzahl [Tsd./ μl]
- C-reaktives Protein (CRP) [mg/dl]
- Procalcitonin (PCT) [ng/ml]

Zusätzlich wurden die maximalen Werte der oben genannten Infektionsmarker unter extrakorporalem Ersatzverfahren ermittelt.

2.4.3 New Simplified Acute Physiology Score (SAPS-II)

Zur Ermittlung des Schweregrades der Erkrankung in unserem Patientenkollektiv während der extrakorporalen Zirkulation erhoben wir neben den oben genannten klinischen und laborchemischen Parametern den maximalen Wert des SAPS II-Score.

Der SAPS II-Score wurde 1993 von Le Gall et al eingeführt um ein krankheitsübergreifendes Klassifikationssystem für Intensivpatienten zu entwickeln (49). Der SAPS II-Wert setzt sich aus 17 Variablen zusammen, wovon 12 physiologische Variablen sind, drei Variablen die zugrunde liegenden Erkrankungen (metastasiertes Tumorleiden, maligne hämatologische Erkrankung, HIV-Infektion), eine den Aufnahmemodus (geplante Chirurgie, ungeplante Chirurgie oder medizinisch) sowie das Alter erfasst werden. Die physiologischen Parameter beinhalten die Herzfrequenz, den systolischen Blutdruck, die Körpertemperatur, das Urinvolumen des Tages, und das Verhältnis von arteriellem Sauerstoffpartialdruck zur fraktionellen inspiratorischen Sauerstoffkonzentration bei Beatmung ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$). Hinzu kommen folgende Laborparameter: die Serumelektrolyte Natrium, Kalium und das Bikarbonat, der Serumharnstoff und der Bilirubinwert und die Leukozytenzahl. Als letzter Parameter fließt die Glasgow Coma Scale als Beurteilung des neurologischen Status mit ein. In jeweils 24 Stunden werden von den 12 physiologischen Variablen die am weitesten von der Norm entfernten Werte erfasst. Je höher der Wert, desto höher ist der Schweregrad der Erkrankung des Patienten und desto schlechter die Prognose. Der SAPS II ermöglicht eine Abschätzung des individuellen Mortalitätsrisikos des Patienten (1).

2.5 Mikrobiologische Diagnostik

2.5.1 Kanülen und zentralvenöse Katheter

Die Indikation zur Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wurde durch die diensthabenden Ärzte der Intensivstation gestellt. Eine postmortale Entnahme der Kanülen wurde gesondert dokumentiert.

Je nach durchgeführtem Therapieverfahren unterscheiden sich die Entnahmen der Kanülen. Bei den venovenösen Verfahren wurde nach lokaler Desinfektion eine Tabaksbeutelnaht um die Einstichstelle angelegt. Anschließend wurde die Kanüle durch Zug entfernt. Ca. 5-10 cm der Spitze wurden nach Durchtrennung mit einer sterilen Schere in ein Transportröhrchen mit Hirn-Herz-Infusionsbouillon (Oxoid Deutschland GmbH, Wesel) gegeben und zur weiteren Untersuchung in das Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Münster versandt.

Bei den venoarteriellen Verfahren wurden die venösen Kanülen ebenfalls durch perkutanen Zug entfernt, die arteriellen Kanülen jedoch in der Regel operativ entfernt mit anschließender gefäßchirurgischer Übernähung der Punktionsstelle. Intraoperativ erfolgte die sterile Abtrennung der Kanülenspitze nach Entfernung. Alle Kanülen, die postmortem entfernt wurden, wurden durch perkutane Extraktion (s.o.) entfernt.

Zusätzlich zu den Kanülenspitzen erfolgte die Einsendung entfernter zentralvenöser Katheterspitzen während der extrakorporalen Zirkulation. Die Indikation zur Entfernung des Katheters und mikrobiologischen Untersuchung wurde vom diensthabenden Arzt gestellt. Mikrobiologisch untersucht wurden Katheter bei Verdacht auf Infektion und als möglicher Sepsisfokus. Es wurden alle zentral venösen Katheter, die während der ECMO-Therapie und bis 48 Stunden danach entfernt wurden, erfasst. Nach lokaler Desinfektion und Zug des Katheters, erfolgte ebenfalls die sterile Abtrennung der Spitze und der Transport in einer Hirn-Herz-Infusionsbouillon.

Die weitere mikrobiologische Diagnostik der Probe wurde nach dem folgenden Schema durchgeführt. Nach einer kurzen Bebrütung von 6 Stunden bei 36°C

und Durchmischung im Vortexmischer für ca. eine Minute wurden 10 µl der Bouillon entnommen und eine vorbereitete Columbiablutagarplatte (Oxoid, Wesel, Deutschland) beimpft. Diese Platte wurde für 24 Stunden bei 36°C und 5% CO₂ inkubiert. Zusätzlich wurde auch das Bouillonröhrchen mit dem einliegenden Kathetermaterial weiter bebrütet. Bei Trübung der Bouillon nach 24 Stunden oder negativem Befund der Probe auf der Agarplatte erfolgte eine erneute Entnahme von 10µl Probe aus dem bebrüteten Probengefäß und Beimpfung einer weiteren Columbiablutagarplatte. Diese wurde für weitere 18-24 Stunden bei 36°C bebrütet. Nach Abschluss der Inkubationszeit erfolgte die Auszählung der gewachsenen Kolonien sowie ein Vergleich zwischen den Erregern beider Blutagarplatte. Die anschließende Erregerdiagnostik wurde mittels kombinierter Matrix-assistierter-Laser-Desorption-Ionisierung und Massenspektrometrie (MALDI-TOF MS, Bruker Daltronik, Bremen, Deutschland) durchgeführt.

Hierbei erfolgt die Diagnostik anhand eines typischen Musters ribosomaler Proteine von Mikroorganismen. Ausreichend ist eine Kolonie (ca. 10⁴-10⁶), die auf eine Targetplatte aufgetragen wird. Durch Zugabe von, meist einem Benzoessäurederivat wie 2,5-Dihydroxybenzoessäure (DHB), kommt es zu einer Kristallisierung der Erregerplatte. Anschließend erfolgt im Hochvakuum eine Verdampfung der eingebetteten Mikroorganismen durch den Laserstrahl. Die Analytmoleküle der Erreger ionisieren und werden im elektrischen Feld beschleunigt. Anhand der Flugzeiten und dem Ionisierungsgrad der unterschiedlichen Proteine wird ein Gesamtspektrum der Analyten dargestellt. Hierbei werden hauptsächlich positiv geladene ribosomale Proteine für einzelne Bakterien – oder Pilzspezies betrachtet und mit einer hinterlegten Datenbank verglichen. Über den so erstellten „molekularen Fingerabdruck“ ist so eine schnelle Speziesdifferenzierung möglich (87).

Die Ermittlung eines Resistogramms wurde automatisiert mithilfe des VITEK2™ (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich) analog der Herstellerinformationen und Leitlinien des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) durchgeführt.

2.5.2 Blutkulturen

Bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis wurden während der ECMO-Therapie zusätzlich Blutkulturen zur Erregerdiagnostik entnommen. Die sterile Entnahme der Kulturen erfolgte entweder durch Neupunktion venöser Gefäße nach wiederholter Hautdesinfektion oder mittels steriler Entnahme aus einer einliegenden arteriellen Kanüle nach Desinfektion der Konnektionsstellen. Für das Anlegen der Blutkulturen wurden aerobe und anaerobe Medien genutzt (BD Bactec® plus aerobic/F und BD Bactec® plus anaerobic/F, Becton Dickinson, New Jersey, USA). Die genutzte Casein-Soja-Pepton-Bouillon enthält zusätzliche Kunstharze zur Inaktivierung von Antibiotika.

Nach Transport in unsere Mikrobiologie wurde eine Bebrütung im automatischen Blutkulturgerät (Fa. Becton Dickinson, New Jersey, USA) durchgeführt. Wenn die Transportzeit länger als 48 Stunden betrug, erfolgte zusätzlich ein direktes Ausstreichen auf Festkulturmedien (Columbiaagar, Kochblutagar oder Schaedler-Agar bei anaeroben Kulturflaschen (Oxoid, Wesel, Deutschland). Die Blutkulturflaschen wurden für mindestens sieben Tage im Blutkulturgerät bebrütet. Während dieser Zeit wurde kontinuierlich mittels Fluoreszenzmarker ein lineares Wachstum bzw. eine Änderung in der Fluoreszenzintensität detektiert.

Diejenigen Blutkulturen, bei denen ein Wachstum verzeichnet wurde, wurden dann durch weitere Grampräparate und Festkulturanlagen, ggf. Antigennachweise und Erregerdiagnostik mittels Massenspektrometrie weiter differenziert (41).

Anschließend erfolgte eine Empfindlichkeitstestung mittels semi-automatischem VITEK-2 System unter Verwendung von EUCAST Breakpoints und EUCAST-Experten-Interpretations-Standards. In unserer Studie wurden Daten von Blutkulturen erfasst, die während der extrakorporalen Zirkulation und bis 48 Stunden nach Entnahme der Kanülen abgenommen wurden.

2.5.3 Abstriche

Aufgrund der zunehmenden Rate multiresistenter Erreger und zum Schutz immunsupprimierter Patienten werden auf den Internistischen Intensivstationen des Universitätsklinikum Münster wöchentliche Abstrichserien als Screening auf multiresistente Erreger (Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) durchgeführt. Abstriche wurden aus Mund- und Rachenraum, sowie im Leistenbereich und anal entnommen. Zusätzlich wurden weitere Abstriche erfasst, die bei Verdacht auf Wundinfektionen im Bereich der Kanülen entnommen wurden. Die mikrobiologische Untersuchung von Abstrichmaterial wird im Folgenden erläutert:

1. Untersuchung auf MRSA: Abstriche zur Untersuchung auf MRSA wurden auf ein kolorimetrisches MRSA-Selektiv-Indikatormedium (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich) direkt ausgestrichen. Zusätzlich wurde eine Flüssiganreicherungskultur angelegt (NaCl-haltige Flüssigkultur) und für 18-24 Stunden bei 36°C inkubiert. Anschließend erfolgte die Auftragung von 5 µl auf ein MRSA-Selektivmedium und eine weitere Inkubation für 18-24 Stunden bei 36°C. Anschließend erfolgte die Bewertung des Direktabstriches und der Flüssiganreicherungskultur.
2. Untersuchung auf Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE): Abstriche zur Untersuchung auf VRE wurden direkt auf ein kolorimetrisches VRE-Selektiv-Indikatormedium (BioMérieux) ausgestrichen und 24 Stunden inkubiert (36°C).
3. Untersuchung auf multiresistente gramnegative Erreger (MRGN): Abstriche zur Untersuchung auf MRGN wurden direkt auf ein ESBL-Selektiv-Indikatormedium (BioMérieux), ein Acinetobacter-Selektiv-Indikatormedium, ein Pseudomonas-Selektivmedium (Cetrimidagar) sowie MacConkey Agar (unselektiv) ausgestrichen.

4. Unselektive Abstriche: Abstriche, die zur Untersuchung auf "Erreger und Resistenz" angefordert wurden, wurden "unselektiv" untersucht. Das bedeutet, es erfolgte eine Diagnostik auf alle Erreger ohne vorherige gezielte Selektion. Zur Diagnostik wurde die Anlage einer Direktkultur auf Columbia Blutagar und Kochblutagar und MacConkey Agar, sowie die Anlage einer Anreicherungskultur durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Inkubation bei 36°C für 18-24 Stunden. Bei positivem Kulturnachweis wurde anschließend eine Differenzierung aller potenziell pathogenen Erregern (*S. aureus*, Enterobakterien, Nonfermentern und Enterokokken) wie unten beschrieben durchgeführt. Typische Keime der Hautflora, z.B. koagulase negative Staphylokokken und Corynebakterien wurden nicht weitergehend differenziert und somit in der Arbeit nicht erfasst.

Erregerdifferenzierung für alle Kulturen (1.-4.):

Verdächtige Kolonien mit Wachstum oder Farbindikatorumschlag auf einem Selektivmedium (MRSA-Agar, der VRE-Agar, der ESBL-Agar, der Acinetobacter-Agar; sowie Pseudomonas-verdächtige Kolonien von MacConkey oder Ceftrimidagar; sowie verdächtige Kolonie von Blut/Kochblut/MacConkeyagar) wurden zur weiteren Speziesbestimmung mittels MALDI-TOF Massenspektrometrie und anschließender Resistenzbestimmung mittels VITEK-2 System weiter untersucht. Bei Nachweis einer entsprechenden phänotypischen Resistenz wurden anschließend PCR-Untersuchungen zur molekularen Bestätigung auf *mecA/mecC*, *vanA/B* sowie ggf. zur Detektion von üblichen Carbapenemasen, durchgeführt (Hain, Nehren, Deutschland).

2.6 Definition einer Kanülen-assoziierten Blutstrominfektion

Anhand der oben genannten Diagnosekriterien für Katheter-assoziierte Infektionen entwickelten wir klinische und mikrobiologische Kriterien zur Diagnose einer Kanülen-assoziierten Sepsis. Eine Erhebung dieser Parameter war frühestens 24 Stunden nach Beginn der ECMO-Therapie sinnvoll möglich, so dass Patienten mit einer kürzeren Therapiezeit in dieser Auswertung nicht erfasst wurden.

2.6.1 Klinische Diagnose einer ECMO-assoziierten Sepsis

Die klinische Diagnose einer ECMO-assoziierten Sepsis definierten wir anhand modifizierter SIRS-Kriterien angepasst an das Patientenkollektiv. Nahezu alle Patienten in unserem Kollektiv waren beatmungspflichtig, ein großer Teil aufgrund eines ARDS, so dass eine Tachypnoe oder eine Erniedrigung des CO₂- Wertes bei Hyperventilation bereits aufgrund der Grunderkrankung nicht als Kriterium geeignet waren.

Aufgrund der Temperaturregulation unter extrakorporaler Zirkulation tritt Fieber deutlich seltener auf. Die Temperatur wurde bis 24 Stunden nach Entfernung der extrakorporalen Zirkulation erfasst und bei Hypothermie <36°C oder Fieber >38°C als positives Kriterium bewertet.

Aufgrund der Erkrankungsschwere unserer Patienten mit akuten Organdysfunktionen traten bei dem Großteil der Patienten Tachykardien mit Frequenzen über 90/min auf. Unsererseits erfolgte auch hier die Anpassung der Kriterien. Als Hinweis für eine Infektion werteten wir eine neu aufgetretene Tachykardie mit einem Frequenzsprung um mindestens 20% oder neu aufgetretene supraventrikuläre und ventrikuläre tachykarde Herzrhythmusstörungen mit Notwendigkeit einer medikamentösen oder elektrischen Therapie als Kriterium.

Eine Leukozytose oder Leukopenie ist bereits aufgrund einer Pneumonie, die zum ARDS führte oder einer Endokarditis mit Multiorganversagen nachweisbar,

bevor eine extrakorporale Zirkulation begonnen wurde. Zur Abgrenzung einer Kanülen-assoziierten Sepsis betrachteten wir die Leukozytenverläufe während der Therapie. Als positiv definierten wir die erstmalige Veränderung <4000 Zellen/ μl oder >12.000 Zellen/ μl bei zuvor Werten im Normbereich oder einem Anstieg um 25% im Vergleich zum Vorwert.

Eine Hypotonie ist bereits ein Zeichen einer schweren Sepsis. Wir definierten eine neu aufgetretene Hypotonie (systolischer Blutdruckwert <90 mmHg) für 60 Minuten oder der Beginn einer Vasopressorthherapie als Hinweis für eine ECMO-assoziierte Sepsis.

Die SIRS-Kriterien wurden während der ECMO-Therapie täglich erhoben. Bei Erfüllung von 2 der 4 Kriterien erfolgte eine genaue Analyse der medizinischen Akte.

Der klinische Verdacht auf eine ECMO-assoziierte Sepsis wurde gestellt bei Nachweis eines SIRS und Erfüllung eines der folgenden Kriterien:

- dokumentierter klinischer Verdacht auf eine Sepsis
- Wechsel der antibiotischen Therapie ohne anderen Fokus

Einen Überblick über die klinischen Diagnosekriterien einer ECMO-assoziierten Sepsis zeigt Tabelle 4.

2.6.2 Kanülen-assoziierte Sepsis nach mikrobiologischen Kriterien

In unserer Studienpopulation galt die Diagnose einer Sepsis mit Fokus in der extrakorporalen Zirkulation als mikrobiologisch bestätigt bei Erfüllung der folgenden Kriterien:

1. Nachweis desselben Keimes an beiden Kanülen
2. Nachweis desselben Keimes an einer Kanüle der extrakorporalen Zirkulation und an einem anderen zentralvenösen Katheter
3. Nachweis desselben Keimes an einer Kanüle der extrakorporalen Zirkulation und in einer Blutkultur, die während der Therapie und bis 48 Stunden nach Beendigung abgenommen wurde.

In den Fällen, bei denen die mikrobiologischen Kriterien einer Sepsis nicht erfüllt wurden, trotz Keimnachweis an ECMO-Kanülen, gingen wir von einer Kolonisation der Kanülen aus. Bei einer Kolonisation der Kanülen ist eine mögliche Kontamination verfahrensbedingt nicht auszuschließen.

Tabelle 4: Klinische und mikrobiologische Diagnosekriterien für eine Kanülen-assoziierte Sepsis während und nach extrakorporaler Membranoxygenierung

<p>I. Modifiziertes Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (mind. 2 Kriterien)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatur: Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) - Tachykardie: HF-Anstieg $>20\%$ oder neue tachykarde Herzrhythmusstörung - Leukozytose: erstmalig (≥ 12 Tsd./μl) oder Leukopenie (≤ 4 Tsd./μl) oder $\geq 25\%$ Leukozytenanstieg - Hypotonie: systolische Blutdruckwerte $<90\text{mmHg}$ für ≥ 60 Minuten oder Beginn einer Katecholamintherapie trotz adäquater Volumensubstitution
<p>II. ECMO-assoziierte Sepsis nach klinischen Kriterien SIRS + V.a. Infektion (mind. 1 Kriterium)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - dokumentierter klinischer Verdacht auf eine Sepsis - Wechsel der antibiotischen Therapie ohne anderen Fokus
<p>III. Kanülenassoziierte Sepsis nach mikrobiologische Kriterien (mind. 1 Kriterium)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Nachweis desselben Keims an beiden Kanülen - Nachweis desselben Keims an einer Kanüle der extrakorporalen Zirkulation und an einem anderen zentralvenösen Katheter - Nachweis desselben Keims an einer Kanüle der extrakorporalen Zirkulation und in einer Blutkultur, die während der Therapie und bis 48 Stunden nach Beendigung abgenommen wurde.

2.7 Statistische Auswertung

Zur statistischen Datenanalyse wurde IBM® SPSS® Statistics Version 22 verwendet. Für die Analyse der Risikofaktoren und Prädiktoren wurden die folgenden statistischen Testverfahren genutzt.

Der Pearson Chi-Quadrat-Test wurde zur Bestimmung der Korrelation kategorialer Variablen bei Stichprobengrößen größer 50 genutzt. Bei einer kleineren Stichprobe wurde der Exakte Test nach Fisher durchgeführt.

Für den Vergleich der Mittelwerte intervallskalierter Variablen wurde der *t*-Test für unabhängige Stichproben eingesetzt, für die Analyse mehrerer Gruppen wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) eingesetzt. Zur Analyse der Risikofaktoren und Prädiktoren auf die Besiedlung und Infektion der ECMO-Kanülen wurde die binär logistische Regressionsanalyse genutzt. Sämtliche Entscheidungen der statistischen Testverfahren basierten auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$, Werte unter 0,01 wurden als hoch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Datenanalyse

3.1.1 Patientenkollektiv

Von Januar 2013 bis September 2016 wurden 173 Patienten auf den Internistischen Intensivstationen der Universitätsklinik Münster mit einem extrakorporalen Lungen- oder Herz-Lungen-Unterstützungsverfahren behandelt (Abbildung 11). Bei 5 Patienten wurden während des Aufenthaltes zwei extrakorporale Verfahren in Folge durchgeführt. 9 Patienten mussten von der Studie ausgeschlossen werden, da keine mikrobiologische Aufarbeitung der Kanülen erfolgte. Bei drei dieser ausgeschlossenen Patienten erfolgte die Explantation der va-ECMO operativ im Rahmen der Versorgung mit einem linksventrikulären Unterstützungsdevice, bei einem Patienten wurde eine Organexplantation bei Hirntod durchgeführt. Insgesamt wurden 169 Fälle in die Datenanalyse eingeschlossen.

In 101 Fällen wurde mit einer vv-ECMO therapiert, 65 erhielten eine va-ECMO und bei 3 Patienten wurde eine PECLA angewendet. Abbildung 11 zeigt die Verteilung der Verfahren während des Beobachtungszeitraumes.

Zirka ein Drittel des Patientenkollektivs (54 Patienten, 32%) waren Frauen und 115 Patienten (68%) Männer. Das Durchschnittsalter lag bei $53,1 \pm 15,3$ Jahren. Die jüngste Patientin war 16 Jahre, der älteste Patient 85 Jahre alt (Tabelle 5). Die Altersverteilung ist in Abbildung 12 dargestellt.

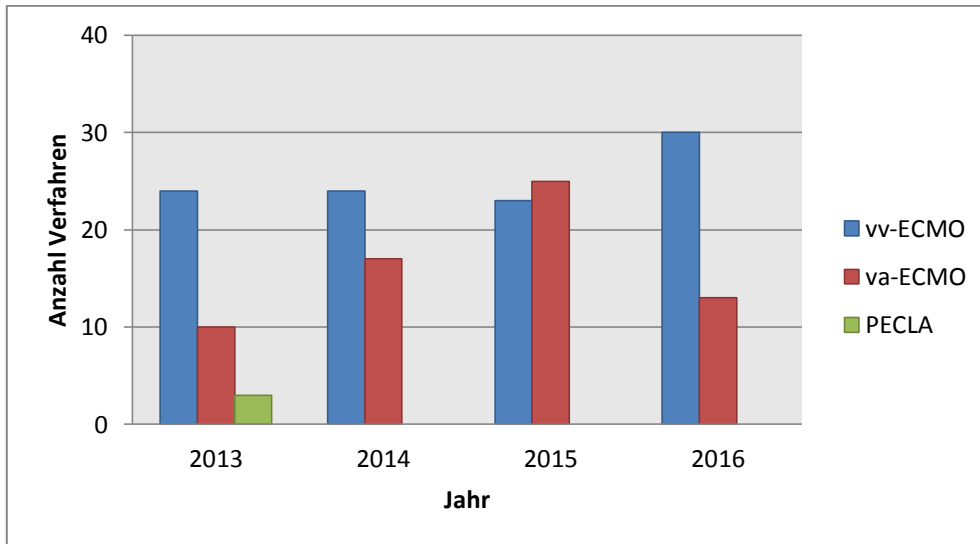


Abbildung 11: Jahresverteilung der Anzahl der ECMO-Verfahren

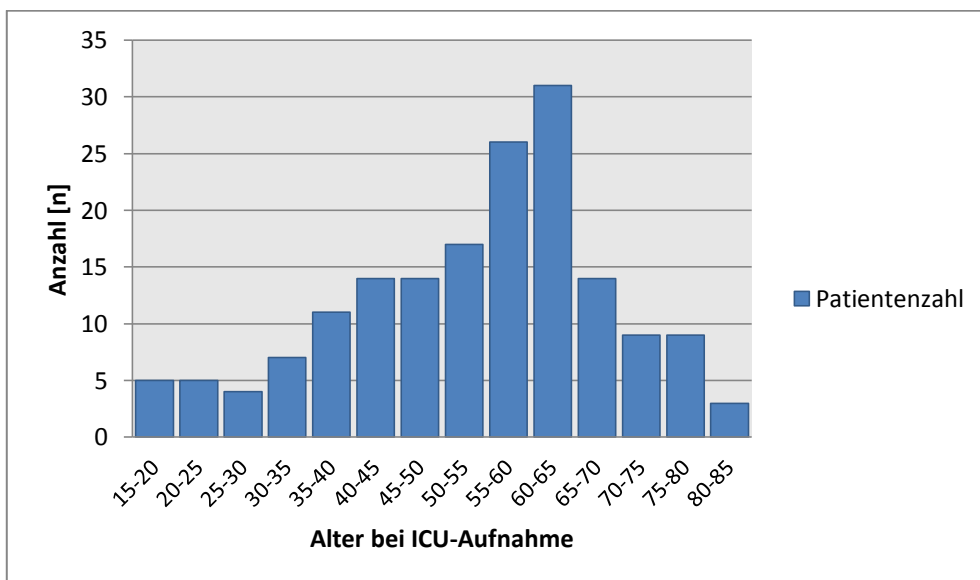


Abbildung 12: Altersverteilung der Patienten bei ICU-Aufnahme

Das Kollektiv bestand ausschließlich aus kritisch erkrankten Patienten mit einem akuten Ein- oder Mehrorganversagen. Während der extrakorporalen Zirkulation lag der Mittelwert des maximalen SAPS-II-Scores bei 83 ± 14 Punkten, was einem geschätzten Letalitätsrisiko von 80- 90% entspricht.

Patienten, die mit einer va-ECMO aufgrund eines Herz-und/oder Lungenversagens behandelt wurden, hatten einen signifikant höheren SAPS-II-Wert als die Patienten, die eine vv-ECMO oder PECLA erhielten (ANOVA $p=0,004$), und es gelang seltener ein Weaning von der v.a. ECMO (χ^2 , $p=0,014$, Tabelle 5).

3.1.2 Indikation zur ECMO

Von 169 Verfahren war bei 109 ein akutes Lungenversagen die Indikation zur ECMO-Therapie. 101 Patienten wurden mit einer vv-ECMO versorgt. 5 Patienten mit primärem Lungenversagen erhielten aufgrund eines septischen Kreislaufversagens mit hochdosierter Katecholamintherapie eine va-ECMO. Aufgrund eines hyperkapnischen respiratorischen Versagens erhielten 3 Patienten eine PECLA. 60 Patienten wurden aufgrund eines primären Herz-Kreislaufversagens mit einer va-ECMO therapiert (Abbildung 13).

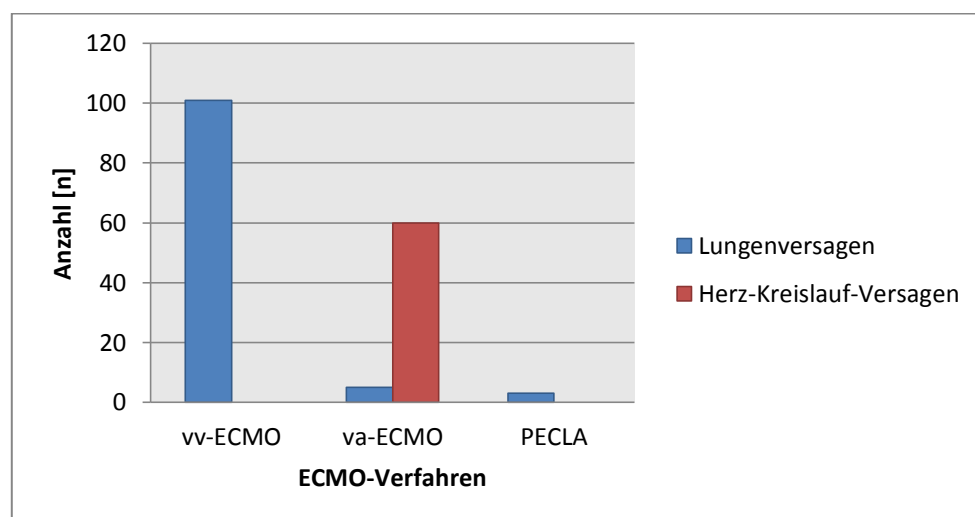


Abbildung 13: Extrakorporales Unterstützungsverfahren in Abhängigkeit von der Indikation

3.1.3 Ursächliche Erkrankung

Bei 105 der 169 extrakorporalen Ersatzverfahren war die Genese des Organversagens eine infektiologische Grunderkrankung (Abbildung 14).

Eine Pneumonie war bei insgesamt 93 Patienten (55%) der primäre Fokus. Bei 52 Patienten (30,8%) bestanden vor der Pneumonie-Erkrankung keine relevanten Vorerkrankungen. Bei insgesamt 23 Patienten konnte in der bronchoalveolären Lavage (BAL) das H1N1-Virus nachgewiesen werden (13,6%). 15 Patienten (65,2%) mit H1N1-Infektion hatten keine Vorerkrankungen. Zweithäufigster Erreger der Pneumonie war *Legionella pneumophila* (7,9%) gefolgt von *Streptococcus pneumoniae* (4,0%). Bei 30 Patienten (29,7%) mit ARDS konnte der primäre Erreger nicht ermittelt werden, z. B. aufgrund einer antibiotischen Vortherapie.

Bei insgesamt 4 Patienten (2,3%) wurde eine Endokarditis und bei zwei davon eine Beteiligung des Schrittmacher- bzw ICD-Systems diagnostiziert. Bei 5 Patienten (3,0%) konnte der primäre Fokus nicht geklärt werden. 3 Patienten (1,8%) erhielten ein Ersatzverfahren im Rahmen einer Sepsis bei abdominellem Fokus.

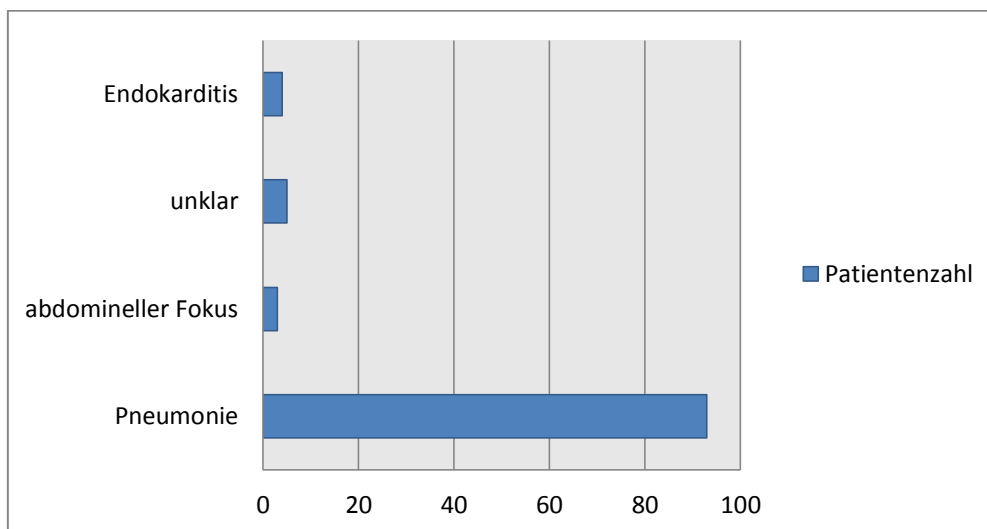


Abbildung 14: Auflistung der auslösenden Infektionserkrankungen

Insgesamt 33 Patienten waren vor Beginn des ECMO-Verfahrens immunsupprimiert, 12 Patienten im Rahmen einer hämatoonkologischen Grunderkrankung, 9 Patienten nach solider Organ- oder Knochenmarktransplantation und 9 Patienten im Rahmen einer Erkrankung des rheumatischen Formenkreises. Bei 3 Patienten wurde im Rahmen des ARDS erstmalig das HI-Virus nachgewiesen.

Insgesamt drei Patienten wurden mit einer PECLA behandelt. Ursächlich war bei allen eine Pneumonie mit primär hyperkapnischem respiratorischem Versagen.

60 Patienten erhielten aufgrund eines primären Kreislaufversagens einen ECLS. Die häufigsten Ursachen waren ein akutes Infarktgeschehen (n=13), eine akut dekompensierte ischämische Kardiomyopathie (n=5), eine dekompensierte dilatative Kardiomyopathie (n=5) und ein Rechtsherzversagen bei fulminanter Lungenarterienembolie (n=5).

In 20 Fällen war die Indikation zum ECLS eine protrahierte Reanimation bei Kreislaufstillstand ohne Aufklärung der Genese im Verlauf. Davon hatten 11 Patienten Kammerflimmern bzw. ventrikuläre Tachykardien, während 9 aufgrund einer elektromechanischen Dissoziation/ Asystolie reanimiert werden mussten.

In den Abbildungen 15 und 16 sind alle ursächlichen Erkrankungen unterteilt nach angewendetem Verfahren dargestellt.

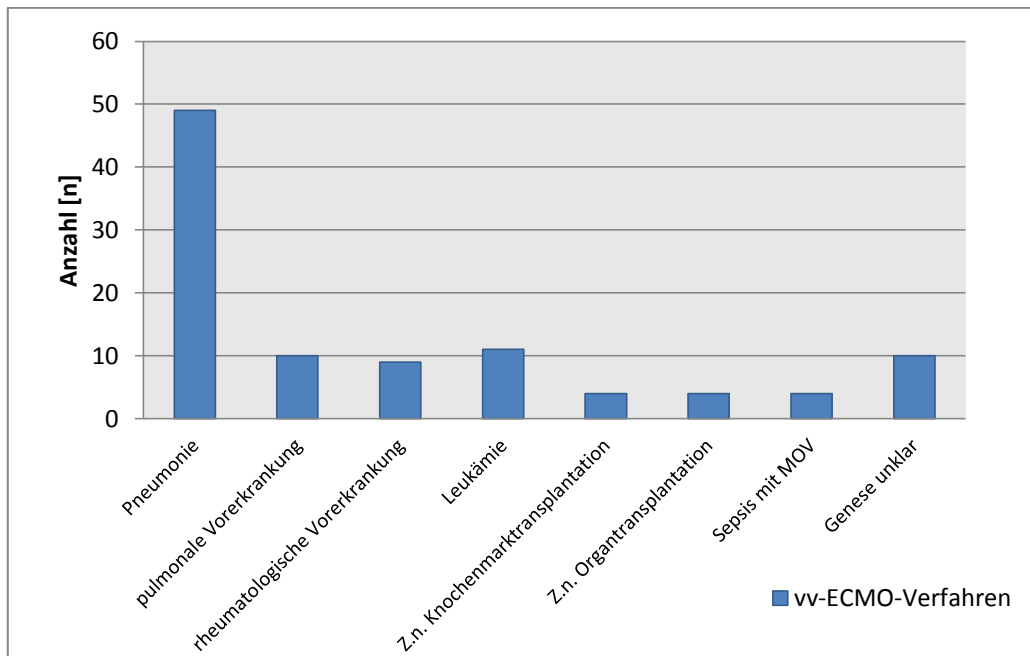


Abbildung 15: Grunderkrankung vor Entwicklung des ARDS bei Patienten mit vv-ECMO
(MOV= Multiorganversagen)

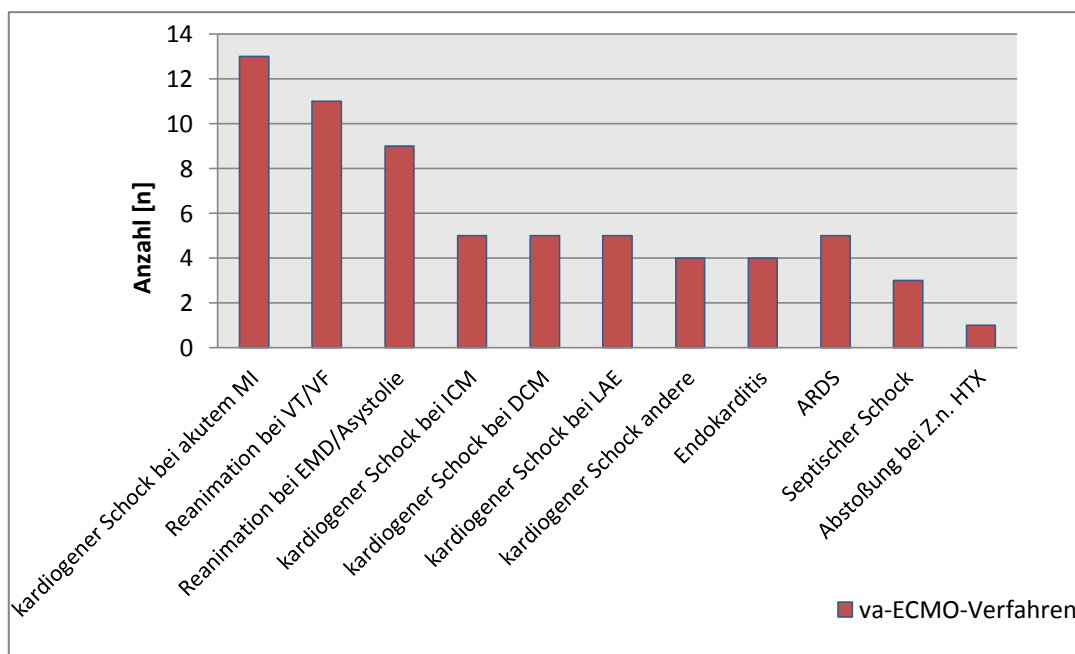


Abbildung 16: Ursächliche Erkrankungen vor ECLS-Therapie

(MI=Myokardinfarkt, VT=ventrikuläre Tachykardie, VF=Kammerflimmern, EMD=elektromechanische Dissoziation, ICM=ischämische Kardiomyopathie, DCM=dilatative Kardiomyopathie, LAE=Lungenarterienembolie, HTX=Herztransplantation)

3.1.4 Therapiedauer

164 Patienten wurden mit 169 extrakorporalen Zirkulationen insgesamt 1169 Tage, im Durchschnitt $7,0 \pm 6,7$ Tage pro Verfahren therapiert.

Bei 41 Patienten (24,3%) betrug die Therapiedauer weniger als 48 Stunden. Die längste Therapiedauer lag bei 32 Tagen.

Die ICU-Therapiedauer betrug im Durchschnitt $19,0 \pm 18,6$ Tage. Die längste Therapiedauer lag bei 105 Tagen. Patienten, die mit einer vv-ECMO therapiert wurden, hatten eine signifikant längere Verweildauer auf der Intensivstation im Vergleich zu den Patienten, die eine va-ECMO erhielten ($22,4 \pm 18,5$ Tage im Vergleich zu $13,5 \pm 17,3$ Tagen, ANOVA $p=0,009$).

Neben der intensivmedizinischen Therapiedauer zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der extrakorporalen Therapiedauer zwischen vv-ECMO und va-ECMO. Patienten mit vv-ECMO wurden im Vergleich zur va-ECMO durchschnittlich doppelt so lange therapiert ($8,9 \pm 7,3$ Tage vs. $4,2 \pm 4,2$ Tage, ANOVA $p<0,001$). Die durchschnittliche Therapiedauer der pumpenlosen Verfahren lag bei $3,0 \pm 2,6$ Tagen und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation der mit PECLA therapierten Patienten bei $24,3 \pm 28,4$ Tage.

Tabelle 5: Basiswerte der Gesamtpopulation unterteilt nach Verfahren

	vv-ECMO	va-ECMO	PECLA	p
Anzahl der Patienten	101	65	3	-
Alter [Mittelwert \pm SD]	51 ± 15	56 ± 15	48 ± 15	0,160
Altersspannweite [Jahre]	16-80	20-85	31-58	-
Geschlecht (männlich/weiblich [%])	65/35	72/28	100/0	0,275
Maximaler SAPS II-Wert [Mittelwert \pm SD]	80 ± 13	87 ± 14	75 ± 14	0,004*
Indikation pulmonal/kardial [n]	101	5/60	3	-
Therapiegrund Infektion [n]	87	15	3	
durchschnittliche ICU-Therapiedauer [Tage \pm SD]	$22,4 \pm 18,5$	$13,5 \pm 17,3$	$24,3 \pm 28,4$	0,009*
durchschnittliche ECMO Therapiedauer [Tage \pm SD]	$8,9 \pm 7,3$	$4,2 \pm 4,2$	$3,0 \pm 2,6$	0,000**
Weaning primär erfolgreich [%]	68	49	66	0,014*
Entlassung von der ICU [%]	44	32	33	0,176

3.1.5 Kanülierung

Insgesamt wurden 101 venovenöse Lungenersatzverfahren im Beobachtungszeitraum durchgeführt. Bei 100 Patienten erfolgte ein perkutaner Zugang über die Vena femoralis zur Entnahme des Blutes. Bei einer Patientin wurde eine Doppellumenkanüle über die V. jugularis rechts vorgebracht. Zur Rückgabe des Blutes wurde bei 97 Patienten mittels perkutaner Punktion eine zweite Kanüle in die V. jugularis eingebracht. Bei 2 Patienten war eine alternative Punktion der V. subclavia und bei einem Patienten die Vorbringung einer zweiten Kanüle über die kontralaterale V. femoralis notwendig, da jugulär keine Zugangsmöglichkeiten bestanden.

Auch bei den venoarteriellen Kreislaufersatzverfahren (ECLS) erfolgte in der Regel die perkutane Einbringung der Entnahmekanüle in die V. femoralis, bei 56 Patienten wurde perkutan die A. femoralis ipsilateral oder kontralateral zur Einbringung der Rückgabekanüle punktiert. Zusätzlich zur arteriellen Kanüle wurde retrograd eine Schleuse einbracht, die über einen Bypass zur arteriellen Seite des ECLS-Systems eine selektive Perfusion des Beins sicherstellte. Bei 9 Patienten war eine direkte perkutane Punktion frustan oder aufgrund von fortgeschrittener pAVK mit Gefäßverschlüssen nicht möglich. Bei diesen Patienten wurden die Kanülen chirurgisch über eine Dacron-Gefäßanastomose eingebracht. Bei 7 Patienten wurde die Rückgabekanüle an die A. subclavia konnektiert. Bei 2 postoperativen Patienten erfolgte eine Re-Thorakotomie auf der Intensivstation und die direkte Kanülierung der Aorta descendens mittels aortaler Gore-Tex™ Prothese.

Lediglich drei Patienten wurden mit einer PECLA versorgt. Hierbei erfolgte eine perkutane Punktion der A. und V.femoralis, zumeist kontralateral.

In 32 Fällen (18,9% des Gesamtkollektivs) erfolgte die Anlage einer va-ECMO unter Reanimationsbedingungen, alle anderen Implantationen erfolgten bettseitig unter zeitkritischen Bedingungen auf der Intensivstation. In 66 Fällen (39,1%) wurden die Kanülen der extrakorporalen Zirkulation postmortem entfernt.

3.1.6 Mikrobiologische Ergebnisse

334 Kanülen wurden mikrobiologisch aufgearbeitet. Bei 5 Patienten ist nur eine von zwei Kanülen zur Untersuchung eingegangen. Bei zwei Patienten sind aufgrund eines Verfahrenswechsels mehr als 2 Kanülen untersucht worden.

24 Stunden nach Beginn und 48 Stunden nach Beendigung der Therapie sind bei 147 Verfahren (87,0%) zusätzliche mikrobiologische Proben entnommen worden. Mindestens ein Paar anaerobe und aerobe Blutkulturen (n=133) oder Katheterspitzen anderer zentralvenöser Zugänge (n=86) wurden mikrobiologisch untersucht. Ein Erregernachweis gelang in 52 Blutkulturen (39,1% der untersuchten Blutkulturen) und bei 33 der Patienten an zentralvenösen Kathetern (38,3% der untersuchten Katheterspitzen). Ein mehrfacher Nachweis desselben Keimes an mehreren Katheterspitzen oder in mehreren Blutkulturen wurde nicht einzeln erfasst.

Bei 157 Patienten wurde mindestens einmalig ein routinemäßiger Abstrich auf multiresistente Erreger durchgeführt. Bei 48 Patienten (30,6%) wurde mindestens ein Erreger, nicht zwangsläufig multiresistent, im Leisten- und Analbereich nachgewiesen.

3.1.6.1 Mikrobiologische Ergebnisse der Kanülenuntersuchung

Von 169 durchgeführten extrakorporalen Verfahren zeigte sich bei 59 (34,9% der Verfahren), bzw. 88 der 334 untersuchten Kanülen, mindestens ein positiver Keimnachweis an einer ECMO-Kanüle. Von den 59 Patienten konnten bei 28 (47,5%) an beiden Kanülenspitzen Erreger nachgewiesen werden (Abbildung 17).

Am häufigsten wurden mikrobielle Erreger bei femoraler Kanülenlage nachgewiesen (61 Keimnachweise, 69,3% Keimnachweise), gefolgt von der jugulären Kanülenlage mit 25 Keimnachweisen (28,4%). Betrachtet man die Anzahl der Keimnachweise bezogen auf die Anzahl der untersuchten Kanülen unterteilt nach Lokalisation ergeben sich zwischen den am häufigsten genutzten

Gefäßzugängen (V. femoralis, A. femoralis, V. jugularis) keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 6). Signifikant seltener wurden Erreger an einer Kanüle über einen Zugang zur A. oder V. subclavia nachgewiesen werden. Jedoch war die untersuchte Kanülenanzahl (n=8) deutlich geringer als bei den anderen Zugangsmöglichkeiten.

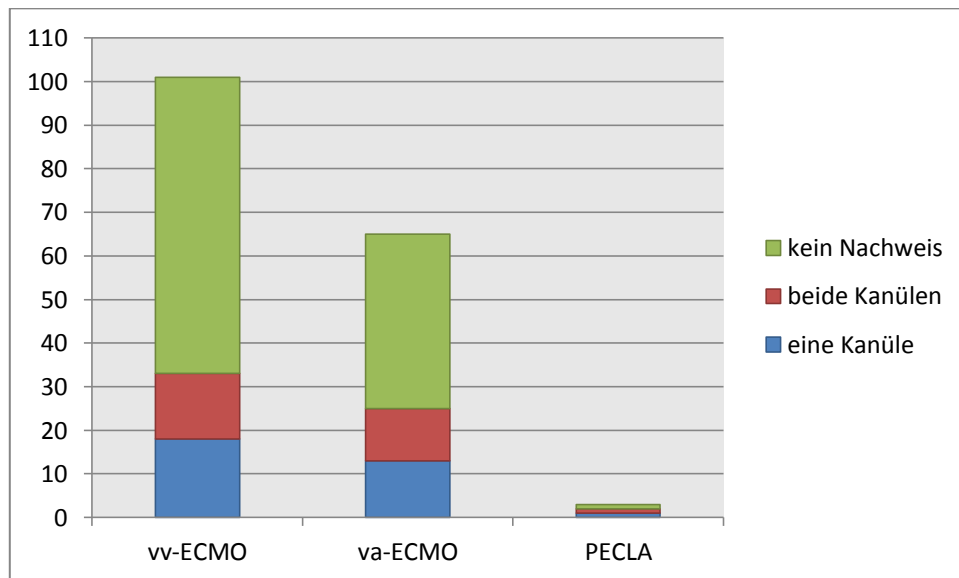


Abbildung 17: Anzahl der Keimnachweise an ECMO-Kanülen aufgeteilt nach Verfahren

Tabelle 6: Keimnachweise an Kanülen unterteilt nach Punktionslokalisation

	Anzahl untersuchter Kanülen	Anzahl Kanülen mit pos Keimnachweis	Nachweis >1 Keim pro Kanüle	Anteil der Kanülen mit pos.Keimnachweis/ alle untersuchten Kanülen [%]	Anteil der Kanülen mit pos. Keimnachweis/ untersuchte Kanüle des gleichen Gefäßzuganges [%]
V. femoralis	167	44	9	13,2	26,3
V. jugularis	100	25	3	7,5	25,0
A.femoralis	57	17	3	5,1	29,8
A.subclavia	7	1	0	0,3	14,3
Aorta	2	1	1	0,3	50,0
V. subclavia	1	0	0	0	0

Die häufigsten nachgewiesenen Erreger an den Kanülen waren koagulasenegative Staphylokokken (51 %), gefolgt von *Enterococcus faecium* (n=26, 25,5%) und gramnegativen Stäbchenbakterien (n=14, 13,7%). In insgesamt 4 Fällen zeigten sich Besiedlungen mit Hefepilzen (*Candida albicans*). Zusätzlich zum Nachweis der CoNS wurden bei 19 Patienten (32,2%) weitere Keime an derselben Kanüle nachgewiesen (Abbildung 18).

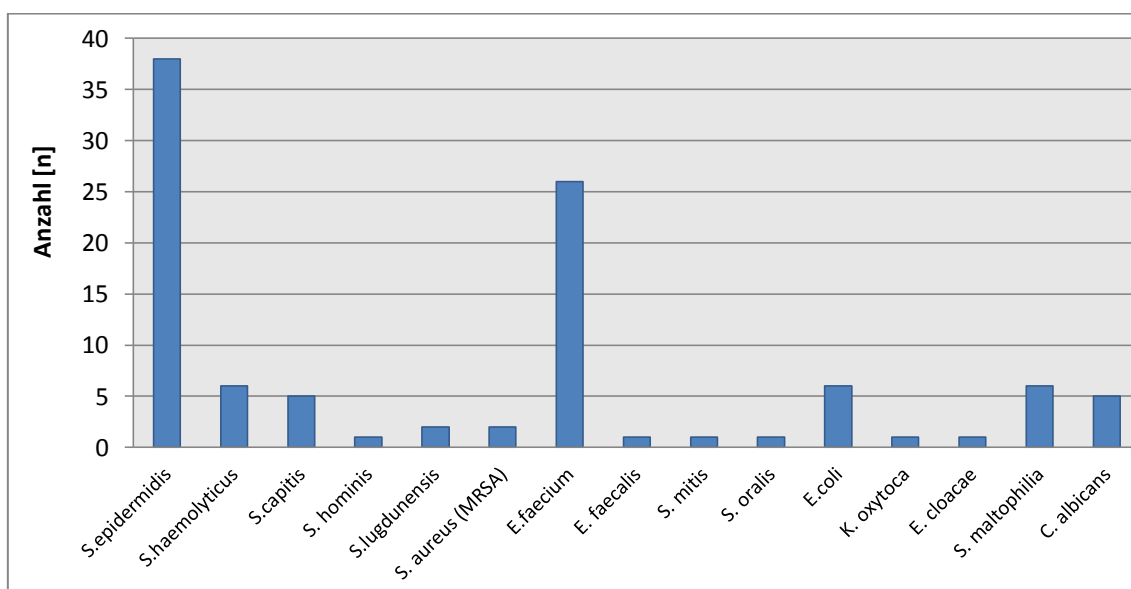


Abbildung 18: Häufigkeit der Erregernachweise an den ECMO-Kanülen

(*S. epidermidis*= *Staphylococcus epidermidis*, *S. haemolyticus*= *Staphylococcus haemolyticus*, *S. capitis*= *Staphylococcus capitis*, *S. hominis*= *Staphylococcus hominis*, *S. lugdunensis*= *Staphylococcus lugdunensis*, *S. aureus*= *Staphylococcus aureus*, *E. faecium*= *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*= *Enterococcus faecalis*, *S. mitis*= *Streptococcus mitis*, *S. oralis*= *Streptococcus oralis*, *E. coli*= *Escherichia coli*, *K. oxytoca*= *Klebsiella oxytoca*, *E. cloacae*= *Enterobacter cloacae*, *S. maltophilia*= *Stenotrophomonas maltophilia*, *C. albicans*= *Candida albicans*)

137 extrakorporale Zirkulationsverfahren wurden bettseitig unter Notfallbedingungen implantiert. Bei diesen gelang ein Keimnachweis an den Kanülenspitzen in ca. 1/3 der Fälle (44 Fälle, 32,1% der Verfahren). Bei den 32 unter Reanimation implantierten ECLS-Systemen konnten in nahezu der Hälfte der Fälle nach Entfernung der Kanülen ein Erreger nachgewiesen werden (n=15, 46,9%, Abbildung 19).

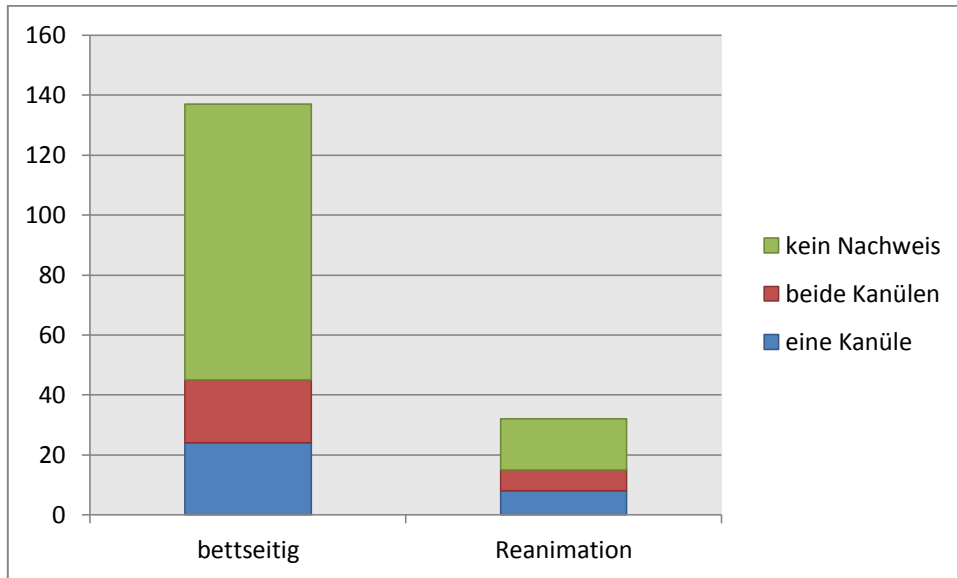


Abbildung 19: Anzahl der Keimnachweise an den ECMO-Kanülen aufgeteilt nach den Bedingungen bei Implantation

3.1.6.2 Kanülen-assoziierte Sepsis nach mikrobiologischen Kriterien

Bei insgesamt 24 ECMO-Verfahren (14,2% aller Verfahren) wurde anhand unserer Kriterien eine Kanülen-assoziierte Sepsis nach Beendigung der Therapie nachgewiesen. Dieses entspricht einer Rate von 20,0 Infektionen pro 1000 ECMO-Tage. Bei 8 der infizierten Patienten (33%) wurde die Entnahme der Kanülen postmortem durchgeführt.

Betrachtet man ausschließlich Patienten, die eine ECMO-Therapiedauer > 48 h hatten, beträgt die Infektionsrate 18,0 Infektionen pro 1000 ECMO-Tage (20 infizierte Patienten, 15,6%) (Abbildung 20).

Bei 18 Patienten (10,7%) wurde derselbe Keim an beiden ECMO-Kanülen nachgewiesen, bei 11 Patienten (6,5%) an einer ECMO-Kanüle und in der Blutkultur, bei 8 Patienten (4,7%) an einer ECMO-Kanüle und an einem weiteren zentralvenösen Katheter.

Bei insgesamt 5 Patienten (3,0%) war derselbe Keim sowohl an einer Kanülenspitze und einem weiteren zentralvenösen Katheter, als auch in der

Blutkultur, nachweisbar. Bei 2 Patienten gelang ein Nachweis an beiden Kanülenspitzen, Blutkultur und zentralvenösem Katheter (Abbildung 21).

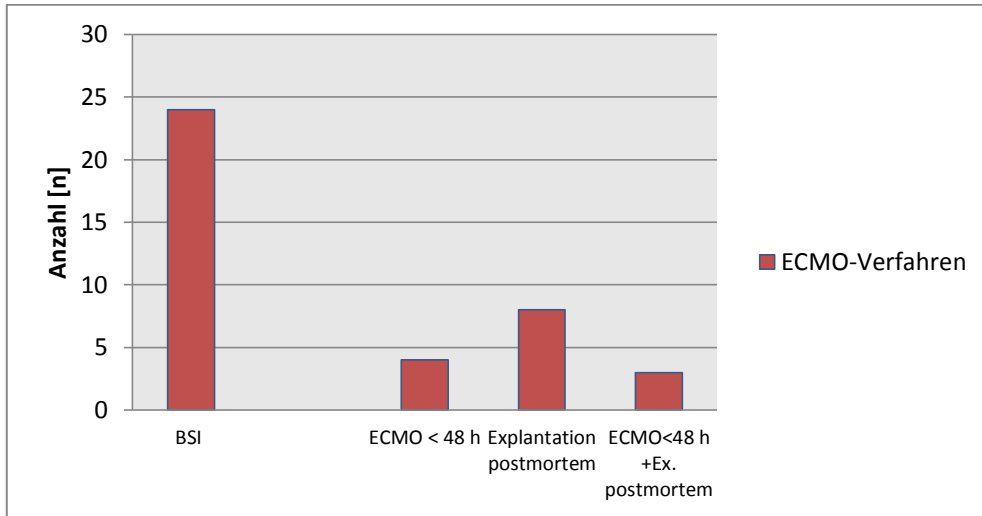


Abbildung 20: Nachweis einer Kanülen-assoziierten Sepsis

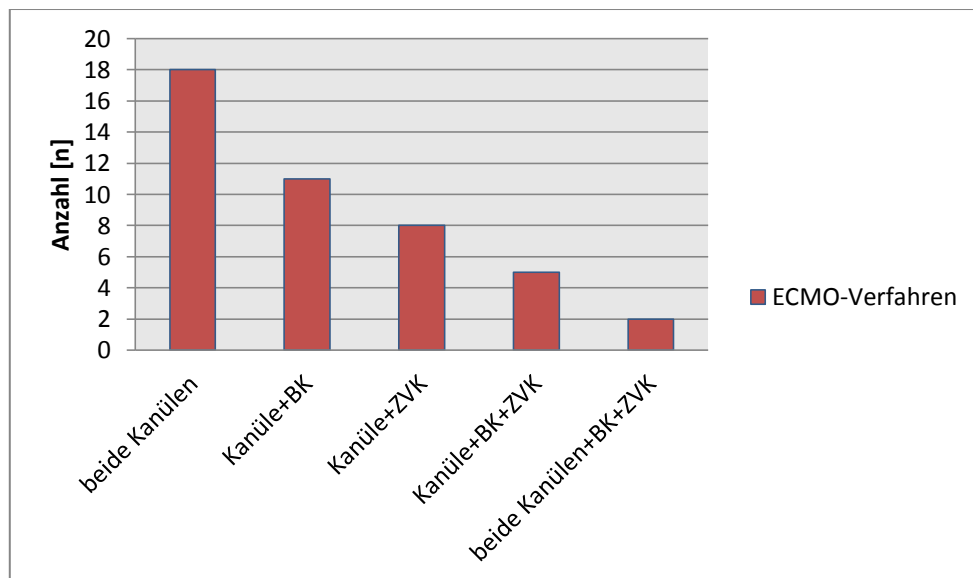


Abbildung 21: Keimnachweise bei Patienten mit Kanülen-assoziiierter Sepsis unterteilt nach Herkunft des Erregernachweises

(Kanüle= ECMO-Kanüle, BK= Blutkultur, ZVK= zentralvenöser Katheter)

Häufigste nachgewiesene Erreger waren koagulasenegative Staphylokokken (11, 45,8%), gefolgt von *E. faecium* (7, 29,2%) und *S. maltophilia* (3, 12,5%). In Abbildung 22 sind alle Erreger der Kanülen-assoziierten Sepsis unseres Kollektivs, aufgeteilt nach dem jeweiligen ECMO-Verfahren, aufgeführt.

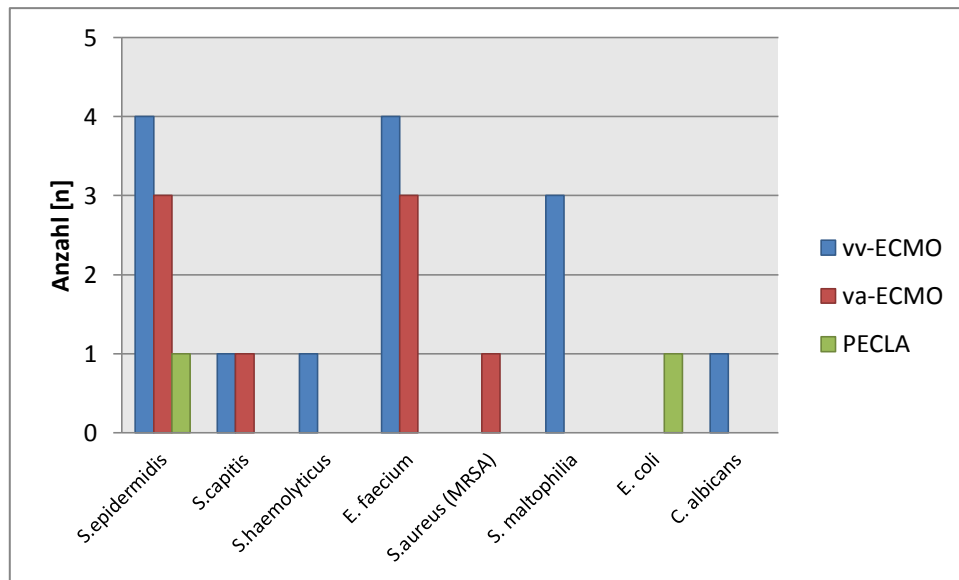


Abbildung 22: Erreger der Kanülen-assoziierten Sepsis unterteilt nach ECMO-Verfahren

(*S. epidermidis*= *Staphylococcus epidermidis*, *S. capitis*= *Staphylococcus capitis*,
S. haemolyticus= *Staphylococcus haemolyticus*, *E. faecium*= *Enterococcus faecium*,
S. aureus= *Staphylococcus aureus*, *S. maltophilia*= *Stenotrophomonas maltophilia*,
E. coli= *Escherichia coli*, *C. albicans*= *Candida albicans*)

Bei 5 der 13 Patienten (38,4%) mit Nachweis eines anderen Sepsis-Erregers als CoNS, wurde eine zusätzliche Besiedlung durch diese an den Kanülen der extrakorporalen Zirkulation nachgewiesen.

Bei einem Patienten wurde neben einer Sepsis durch *S. epidermidis* mit Nachweis an beiden ECMO-Kanülen, einem ZVK und in der Blutkultur, eine Kanülenbesiedlung mit *E. faecium* nachgewiesen.

3.1.7 Klinische und laborchemische Parameter

3.1.7.1 Infektmarker

169 ECMO-Verfahren wurden bei 164 Patienten durchgeführt. Aufgrund von Versterben oder Verlegung von Patienten waren zu späteren Beobachtungszeitpunkten die Anzahl der ermittelten Laborparameter deutlich niedriger als bei Implantation der ECMO.

Die Bestimmung des Procalcitonin (PCT) erfolgte nicht routinemässig, sondern nach Bedarf und auf Anordnung des diensthabenden Arztes zum Infektionsmonitoring.

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die untersuchten Parameter zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt, die Durchschnittswerte mit Standardabweichung, Minimum und Maximum des gesamten Kollektivs. Betrachtet man die ermittelten Durchschnittswerte im Vergleich zu den Referenzwerten, so zeigen sich zu jedem Untersuchungszeitpunkt erhöhte Infektmarker.

Tabelle 7: Erhobenen Infektmarker

	Anzahl der Fälle [n]	Durchschnittswert	Minimum	Maximum
Leukozyten vor Implantation [Tsd/ μ l]	137	15,29 \pm 17,97	0,05	201,67
Leukozyten maximal unter ECMO [Tsd/ μ l]	159	20,00 \pm 15,24	0,00	163,55
Leukozyten am Tag der ECMO-Explantation [Tsd/ μ l]	127	15,92 \pm 10,18	0,25	78,19
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 1 [Tsd/ μ l]	83	16,44 \pm 9,28	1,19	50,33
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 2 [Tsd/ μ l]	75	16,67 \pm 9,68	2,61	50,69
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 3 [Tsd/ μ l]	50	17,39 \pm 10,65	2,03	49,63
CRP vor ECMO-Implantation [mg/dl]	136	17,4 \pm 13,5	0	61,5
CRP maximal unter ECMO [mg/dl]	122	25,0 \pm 10,7	1,2	61,5
CRP am Tag der ECMO-Explantation [mg/dl]	124	14,8 \pm 8,7	0,5	36,6
CRP nach ECMO-Explantation Tag 1 [mg/dl]	76	12,1 \pm 7,7	0,8	40,6
CRP nach ECMO-Explantation Tag 2 [mg/dl]	66	11,7 \pm 7,9	1,4	30,8
CRP nach ECMO-Explantation Tag 3 [mg/dl]	62	11,9 \pm 7,8	1,4	34,7
PCT bei ECMO Implantation [ng/ml]	90	22,5 \pm 46,8	0,06	286,7
PCT maximal unter ECMO [ng/ml]	111	24,2 \pm 55,7	0,1	400,3
PCT nach ECMO-Explantation [ng/ml]	42	6,6 \pm 17,6	0,1	96,4

3.1.7.2 ECMO-assoziierte Sepsis nach klinischen Kriterien

Von 169 Patienten wurden 140 Patienten länger als 24 Stunden mit einer ECMO therapiert. Diese wurden auf klinische und laborchemische Zeichen einer Sepsis untersucht. 14 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da ein septisches Geschehen mit Organversagen bereits zu Beginn der ECMO-Therapie bestand.

Bei den verbliebenen 126 untersuchten Patienten trat bei 75 Patienten (59,5%) Fieber während der ECMO-Therapie oder innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation auf. 56,3% (n=71) zeigten einen relevanten Anstieg oder Abfall der Leukozytenzahl und bei 66 Patienten (52,3%) trat eine neue Tachykardie auf. Deutlich seltener trat eine Hypotonie (n= 47, 37,3%), trotz adäquater Volumenzufuhr auf.

Fast 2/3 der Patienten (n=82, 65,1%) entwickelten während der ECMO-Therapie ein Systemic inflammatory response Syndrome (SIRS), bei 44 von diesen Patienten (53,7%) erfolgte die Dokumentation der Diagnose Sepsis oder die Umstellung der antibiotischen Therapie zur Behandlung einer Sepsis (Abbildung 23).

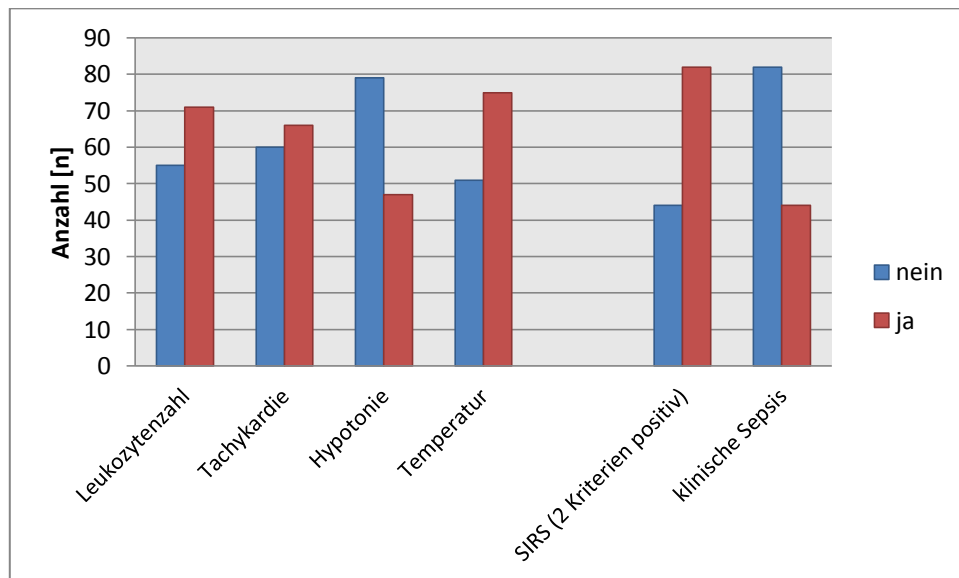


Abbildung 23: Verteilung der SIRS-Parameter und klinische Sepsis im Patientenkollektiv

Mit 38,0 Infektionen pro 1000 ECMO-Tage war die Infektionsrate nach klinischen Kriterien in unserem Kollektiv fast doppelt so hoch wie die mikrobiologisch nachgewiesene Kanülen-assoziierte Sepsis.

Patienten, die eine Sepsis nach klinischen Kriterien unter extrakorporaler Zirkulation entwickelten, hatten mit durchschnittlich 12 ± 7 Tagen eine signifikant längere ECMO-Therapiedauer als die Gruppe ohne Sepsis mit 7 ± 6 Tage (ANOVA $p < 0,001$) und eine signifikant längere ICU-Aufenthaltsdauer (27 ± 19 Tage im Vergleich zu 23 ± 13 Tage, ANOVA $p = 0,048$).

Die Infektionsraten waren unabhängig vom gewählten ECMO- Verfahren. Alter und Geschlecht unterschieden sich zwischen Patienten mit Sepsis und ohne Sepsis ebenfalls nicht. Erwartungsgemäß ergab sich ein signifikant höherer

maximaler SAPS II-Wert unter ECMO-Therapie bei Patienten mit einer Sepsis (ANOVA $p=0,026$) im Vergleich zu Patienten ohne Erfüllung der Kriterien. Neben anderen Parametern sind die Herzfrequenz, der systolische Blutdruck, die Körpertemperatur und die Leukozytenzahl, zusammengefasst unsere modifizierten SIRS-Kriterien, zentrale Parameter des SAPS II-Scores.

In der Patientengruppe mit Nachweis einer Sepsis nach klinischen Kriterien zeigte sich ein höherer Anteil an positiven Blutkulturen im Vergleich zu den Patienten ohne Sepsis. Bezüglich der ZVK-Besiedlungen, Abstriche und Keimnachweise an den ECMO-Kanülen ergaben sich keine Unterschiede. 6 Patienten erfüllten die klinischen Kriterien einer Sepsis unter ECMO-Therapie und die mikrobiologischen Kriterien einer Kanülen-assoziierten Sepsis (Abbildung 24).

Laborchemisch fiel ein signifikant höherer Leukozytenwert bei Patienten mit Diagnose einer Sepsis, während und auch nach Explantation des Systems, auf (Abbildung 25).

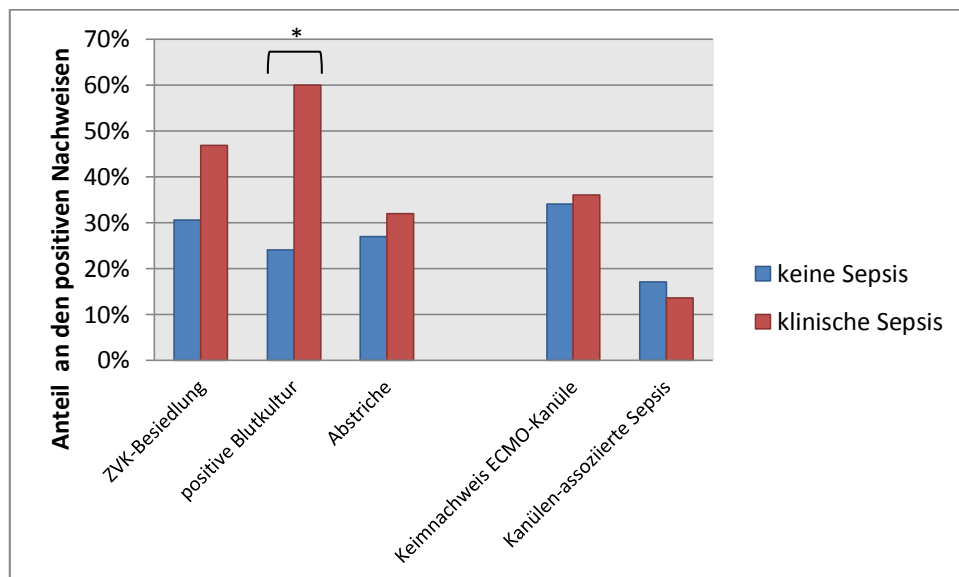


Abbildung 24: Anteil der Keimnachweise an ZVK, Blutkultur, Abstrich und ECMO-Kanülen, unterteilt nach Diagnose einer klinischen Sepsis

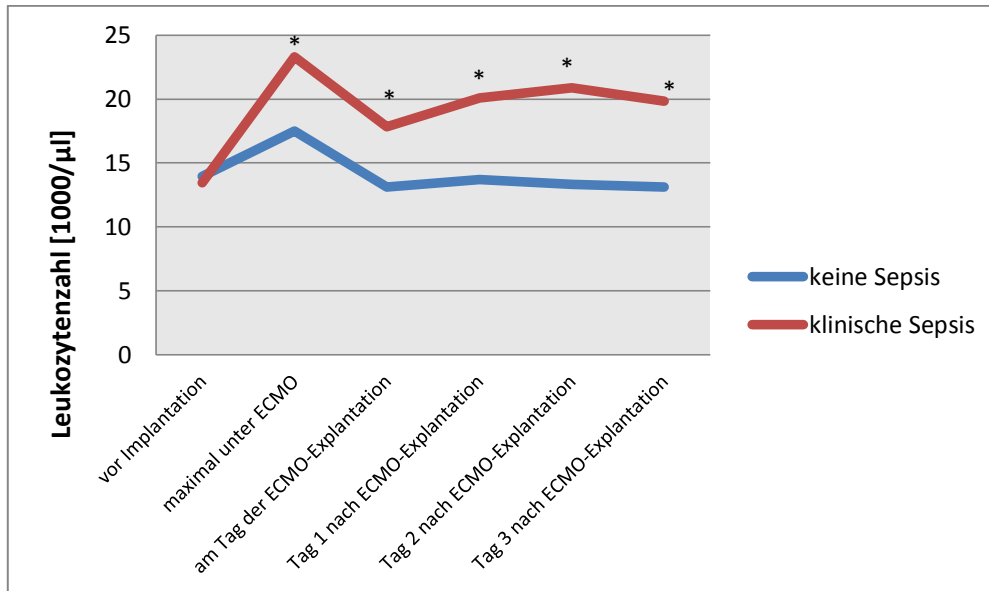


Abbildung 25: Leukozytenzahl zu den Beobachtungszeitpunkten unterteilt nach Diagnose einer Sepsis nach klinischen Kriterien

3.1.8 Letalität

Von den 164 behandelten Patienten sind 97 Patienten während der Intensivtherapie verstorben (59,1%). 66 Patienten verstarben während der ersten ECMO-Therapie, vier Patienten verstarben während oder nach Durchführung eines zweiten ECMO-Verfahrens. Patienten mit zwei ECMO-Verfahren wurden für die Outcomeanalyse dem zweiten durchgeführten Verfahren zugeordnet.

45 der 111 Männer (40,5%) und 22 der 53 Frauen (41,5%) überlebten die intensivmedizinische Behandlung. Der SAPS II-Wert war im Durchschnitt in der Gruppe der Überlebenden signifikant niedriger (ANOVA $p < 0,001$) (Tabelle 8).

Von den 67 überlebenden Patienten wurden 45 (66,2%) mit einer vv-ECMO, 21 Patienten (30,9%) mit einer va-ECMO und 1 Patient (1,5%) mit einer PECLA therapiert (Abbildung 26). Ohne Betrachtung der pumpenlosen Verfahren, zeigte sich bezüglich der Letalität nur knapp kein signifikanter Unterschied zwischen den ECMO-Verfahren (χ^2 , $p = 0,065$).

Von den 5 Patienten, die aufgrund eines Herz-Kreislaufversagens im Rahmen des ARDS mit einer va-ECMO therapiert wurden, überlebte lediglich ein Patient.

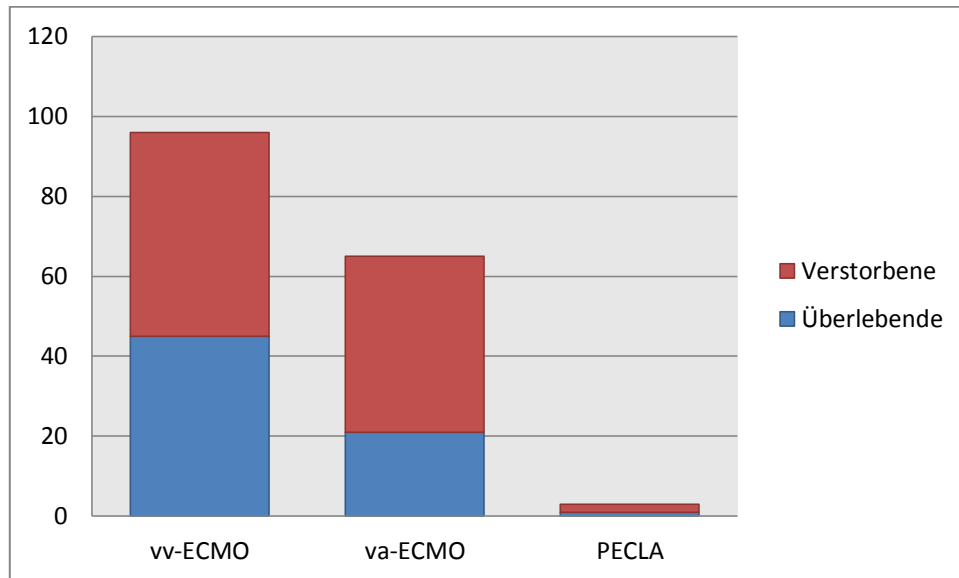


Abbildung 26: Letalität in Abhängigkeit vom durchgeführten extrakorporalen Verfahren

Erwartungsgemäß war die ICU-Therapiedauer bei den Überlebenden signifikant länger ($26,6 \pm 20,6$ Tage vs. $12,8 \pm 14,1$ Tage, χ^2 , $p=0,013$), die ECMO-Therapiedauer unterschied sich jedoch nicht zwischen Überlebenden und Patienten die während der Therapie verstarben ($6,7 \pm 6,8$ Tage vs. $7,5 \pm 6,4$ Tage, χ^2 , $p=0,259$).

Bei mehr als einem Drittel der verstorbenen Patienten ($n=37$) wurden die therapeutischen Maßnahmen aufgrund begleitender Erkrankungen, Hirnschädigungen oder fehlender Therapieoptionen limitiert.

Die häufigste dokumentierte Todesursache war ein Multiorganversagen im Rahmen der Grunderkrankung ($n=18$). Im Rahmen eines akuten septischen Geschehens mit pulmonalem Fokus ($n=15$) und unklarem Fokus ($n=9$) verstarben 24 Patienten. 15 Patienten, die mit einer va-ECMO behandelt wurden und ein Patient an der vv-ECMO verstarben aufgrund eines kardialen

Pumpversagens. Bei zwei Patienten kam es während der ECMO-Therapie zu einer fulminanten Hämorrhagie (Abbildung 27).

35 Patienten verstarben bereits innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der ECMO-Therapie aufgrund septischer Komplikationen (n=14) und kardialen Versagen (n=8). Bei infauster Prognose wurden 13 Therapieverfahren (37,1%) frühzeitig beendet. 19 dieser 35 Patienten hatten eine va-ECMO unter Reanimationsbedingungen erhalten (59,4% der unter Reanimation begonnenen Verfahren).

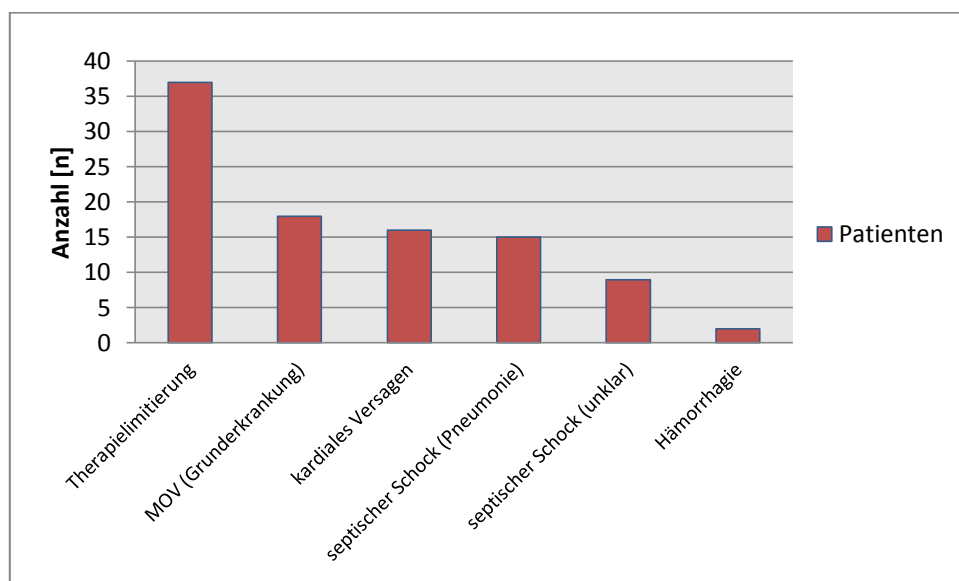


Abbildung 27: Ursächlich zum Tode führende Erkrankung
(MOV= Multiorganversagen)

Von den insgesamt 32 Verfahren, die unter Reanimation begonnen wurden, verstarben 26 Patienten (81,2%) im Verlauf der Intensivtherapie. Eine Implantation unter Reanimation war signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert (χ^2 , $p=0,005$, Tabelle 8).

Bei insgesamt 38 der verstorbenen Patienten wurden Keime an den Kanülen nachgewiesen, 13 Patienten hatten eine kanülen-assoziierte Sepsis mit Beteiligung der extrakorporalen Zirkulation.

26 der 44 Patienten (59,1%) mit klinischer Diagnosestellung einer Sepsis verstarben. Die Diagnose einer Sepsis während der ECMO-Therapie hatte grenzwertig keinen signifikanten Einfluss auf die Letalität (χ^2 , $p=0,063$, Tabelle 8).

Betrachtet man die laborchemischen Entzündungsmarker, so zeigen sich zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten nach ECMO-Implantation signifikant erhöhte Leukozytenwerte bei Patienten, die im weiteren Verlauf der Therapie verstarben (Abbildung 28). Das C-reaktive Protein war im Gegensatz dazu bei Anlage der ECMO und während der Therapie in der Gruppe der Überlebenden signifikant höher. (Abbildung 29).

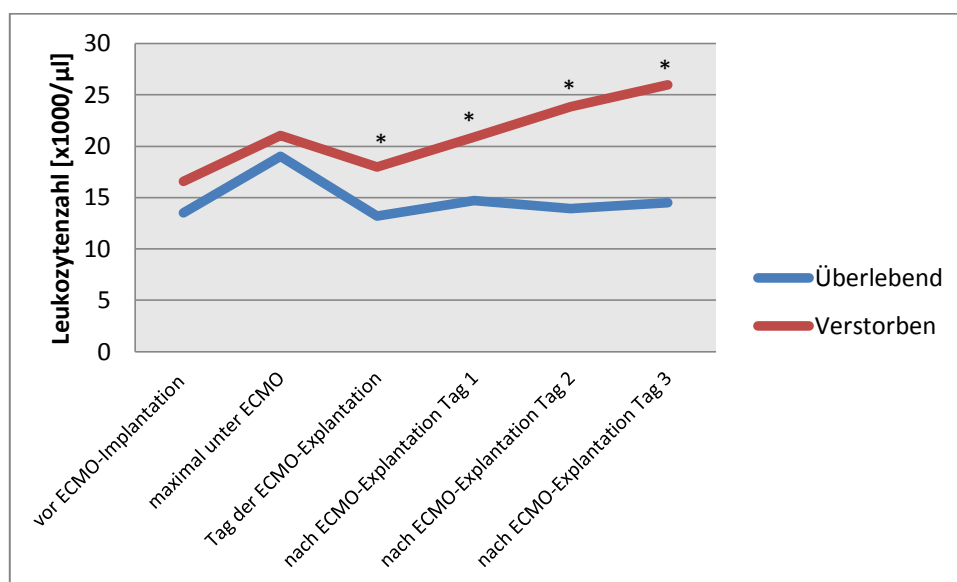


Abbildung 28: Leukozytenzahl vor, während und nach ECMO-Implantation unterteilt nach Outcome-Gruppen

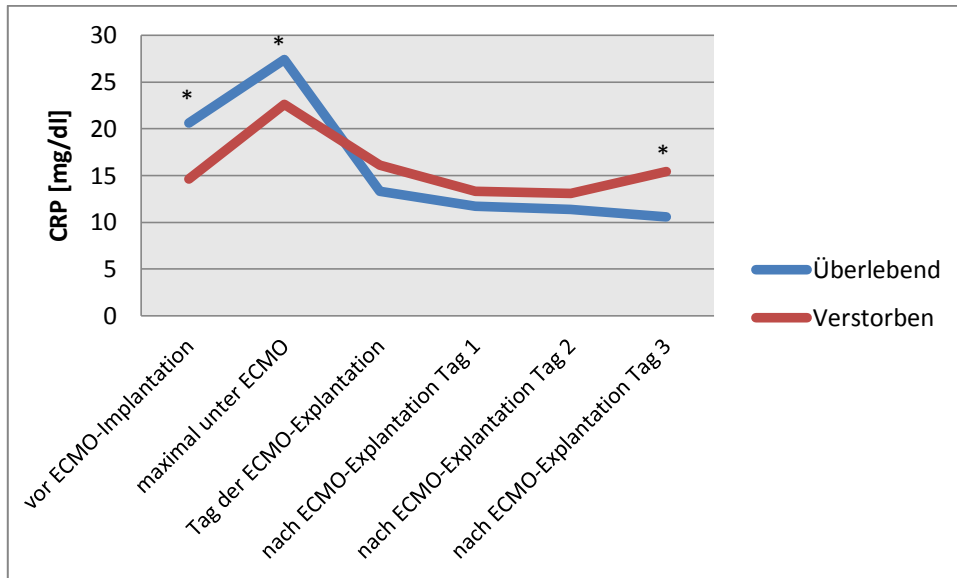


Abbildung 29: CRP-Werte vor, während und nach ECMO-Implantation unterteilt nach Outcome

In Tabelle 8 sind die Patientencharakteristika der Verstorbenen und Überlebenden zusammengefasst.

Tabelle 8: Demographische, klinische und laborchemische Daten unterteilt nach Outcome

	Überlebend	Verstorben	p
Anzahl [n]	67	97	-
Alter [Mittelwert ±SD]	53 ± 16	54±15	0,726
Geschlecht (männlich/ weiblich [n])	67/33	68/32	0,906
SAPS II [Mittelwert±SD]	78±14	86±12	0,000**
durchschnittliche ICU-Therapiedauer [Tage± SD]	27±21	13±4	0,000**
durchschnittliche ECMO-Therapiedauer [Tage± SD]	8±6	6±7	0,292
Therapiegrund Infektion [n]	45	56	0,222
vv-ECMO/ va-ECMO/ PECLA [n]	40/17/0	44/40/1	0,176
vv-ECMO/ va-ECMO [n]	40/17	44/40	0,065
ECMO Anlage unter CPR [n]	6	26	0,083
Leukozytenzahl maximal unter ECMO [Tsd./µl]	19,04±9,38	21,06±18,61	0,419
CRP maximal unter ECMO [mg/dl]	26,2	22,3	0,035*
PCT maximal unter ECMO [ng/ml]	25,8±64,9	24,0±49,5	0,879
Kanülen-assoziierte Sepsis (klinische Kriterien) [n]	16	27	0,063
Kanülen-assoziierte Sepsis (mikrobiologische Kriterien) [n]	10	14	0,637

3.2 Subgruppenanalyse

3.2.1 Einteilung der Subgruppen

Zur weiteren Untersuchung der Daten wurden die Patienten, je nach klinischen und mikrobiologischen Befunden in Subgruppen eingeteilt. Folgende Einteilung wurde vorgenommen:

Tabelle 9: Aufteilung des Patientenkollektivs in Subgruppen und Anzahl der Patienten

Name der Subgruppe	Definition	Anzahl Patienten [n]
„Sepsis mikrobiologisch“	Nachweis einer Kanülen-assoziierten Sepsis durch Keimnachweis an beiden Kanülen, bzw. Katheterspitze und/ oder Blutkultur	24
„Sepsis CoNS“	Nachweis einer Kanülen-assoziierten Sepsis durch CoNS-Nachweis an beiden Kanülen, bzw. Katheterspitze und/ oder Blutkultur	11
„Sepsis andere Erreger“	Nachweis einer Kanülen-assoziierten Sepsis durch andere Erreger als CoNS, durch Nachweis an beiden Kanülen, bzw. Katheterspitze und/ oder Blutkultur	13
„Sepsis klinisch“	Nachweis einer Sepsis aufgrund Erfüllung unserer modifizierten SIRS-Kriterien und Dokumentation eines Sepsisverdachtes bzw. Umstellung der antibiotischen Therapie	44
„Kolonisation“:	Keimnachweis an ECMO-Kanüle aber ohne Erfüllung unserer mikrobiologischen Sepsiskriterien	35
„Kolonisation CoNS“:	Nachweis koagulase-negativer Staphylokokken an einer ECMO-Kanüle aber ohne Erfüllung unserer mikrobiologischen Sepsiskriterien	24 (14)
„Kolonisation andere Erreger“:	Nachweis anderer Erreger als CoNS an einer ECMO-Kanüle aber ohne Erfüllung unserer mikrobiologischen Sepsiskriterien	21 (11)
„Kolonisation CoNS+ andere“	Nachweis koagulase-negativer Staphylokokken und anderer Erreger an einer ECMO-Kanüle aber ohne Erfüllung unserer mikrobiologischen Sepsiskriterien	(10)
„kein Keimnachweis“	Gruppe aus Patienten ohne Keimnachweis an den ECMO-Kanülen	110

(Zahlen in Klammern beziehen sich auf die Analyse im Kapitel 3.2.7)

3.2.2 Subgruppenanalyse „Kolonisation“ im Vergleich zu „kein Keimnachweis“

Von den 59 Patienten mit Keimnachweisen an mindestens einer ECMO-Kanüle wurden die 24 Patienten mit Kanülen-assoziiierter Blutstrominfektion ausgeschlossen. Die verbleibenden 35 Patienten bilden die Subgruppe „Kolonisation“. Bei 110 Patienten wurden keine Keime an den ECMO-Kanülen nachgewiesen. Die Patienten bilden die Subgruppe „kein Keimnachweis“ (Tabelle 9).

Bezüglich Alter, Geschlecht, SAPS II-Wert, der Intensivaufenthaltsdauer, der Art des extrakorporalen Verfahrens und der Therapiezeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen kolonisierten Patienten und Patienten ohne Keimnachweis an den Kanülen (Abbildung 30, Tabelle 10).

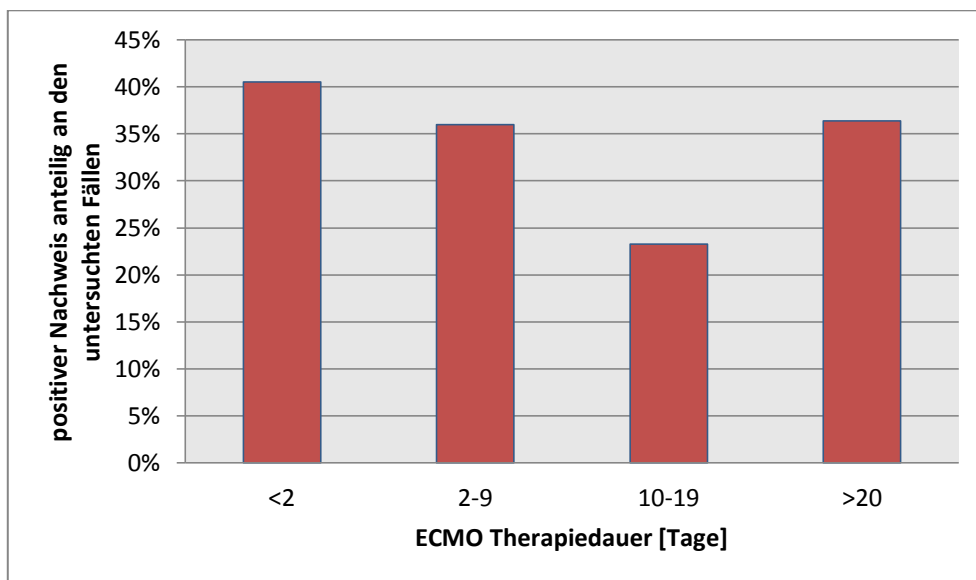


Abbildung 30: Keimnachweis an ECMO-Kanülen in Abhängigkeit von der Therapiezeit

Patienten mit einer infektiologischen Grunderkrankung als Ursache für die ECMO-Therapie hatten signifikant seltener Kolonisationen an den ECMO-Kanülen als Patienten mit anderen Indikationen (χ^2 , $p=0,027$, Abbildung 31). Dieses Ergebnis zeigte sich auch in der Gruppe derjenigen Patienten, die mehr

als 48 Stunden mit einer extrakorporalen Zirkulation behandelt wurden ($p=0,031$).

Unter antibiotischer Therapie bei Entfernung der ECMO-Kanülen betrug der Anteil der Kolonisationen 24%, Patienten ohne antibiotische Therapie hatten in 64,7% eine Besiedlung (χ^2 , $p<0,001$, Abbildung 31).

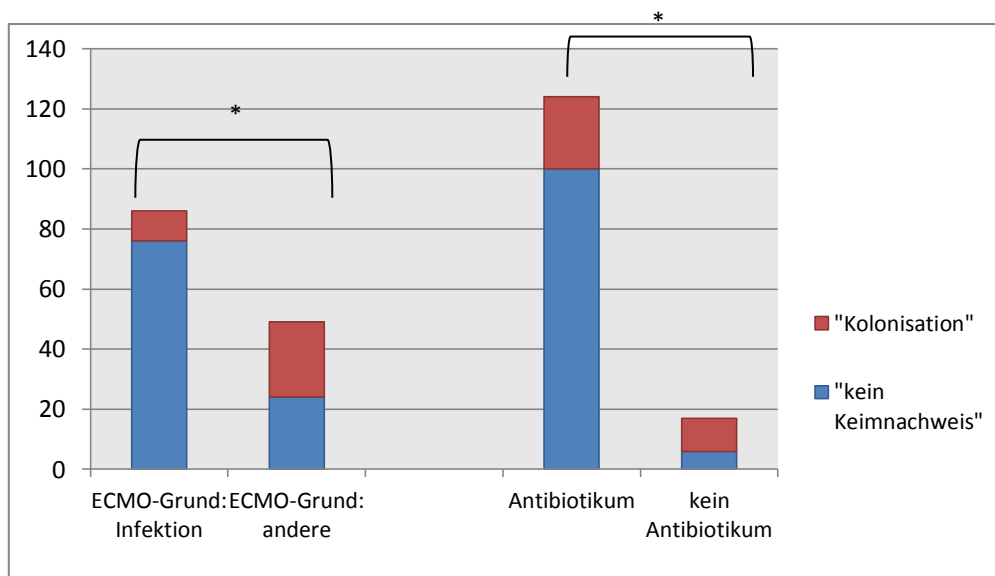


Abbildung 31: Anzahl der ECMO-Kolonisationen in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und Antibiotikatherapie bei ECMO-Entfernung

Bei postmortaler Explantation der ECMO zeigte sich signifikant häufiger eine Kolonisation der Kanülen, als bei Patienten, die erfolgreich von der ECMO geweant werden konnten (χ^2 , $p=0,006$). Jedoch ergab sich kein Einfluss einer Besiedlung auf die Letalität (χ^2 , $p=0,108$, Abbildung 32).

Die infektiologischen Parameter zeigten keine relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen „Kolonisation“ und „Kein Keimnachweis“. Tabelle 10 und 11 fassen die untersuchten Parameter zusammen.

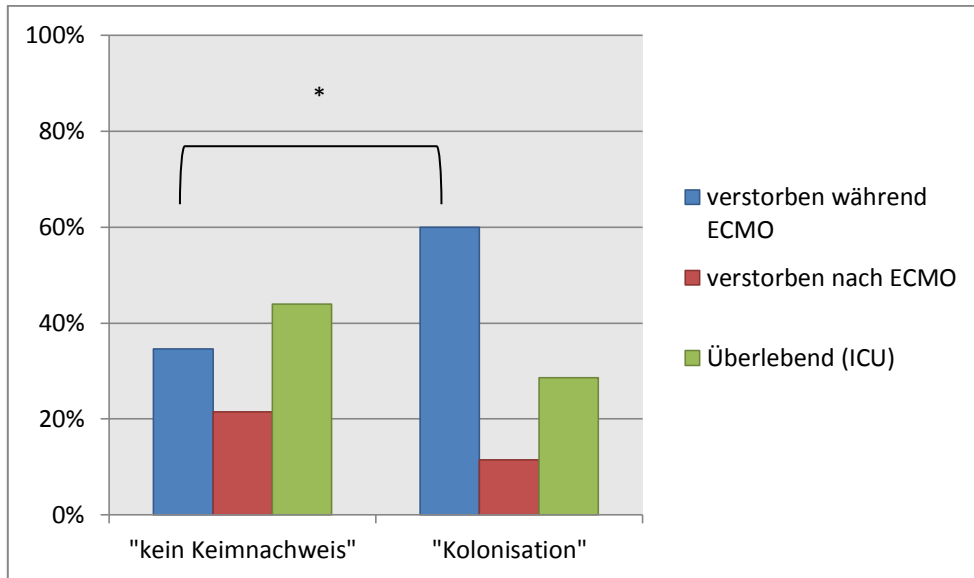


Abbildung 32: Outcome in Abhängigkeit von einer Kolonisation der ECMO-Kanülen

Tabelle 10: Demographische und klinische Parameter der Patientengruppen „Kolonisation“ und „kein Keimnachweis“

	Subgruppe „Kolonisation“	Subgruppe „Kein Keimnachweis“	p
Anzahl [n]	35	110	-
Alter [Mittelwert ±SD]	51±14	54±15	0,379
Geschlecht (männlich/ weiblich [n])	24/ 11	73/ 37	0,809
SAPS II [Mittelwert ±SD]	84±15	82±13	0,510
durchschnittliche ICU-Therapiedauer [Tage± SD]	16±18	20±19	0,310
durchschnittliche ECMO-Therapiedauer [Tage± SD]	7±8	7±7	0,901
Therapiegrund Infektion [n]	17	76	0,027*
vv-ECMO/ va-ECMO/ PECLA [n]	18/ 17/ 0	69/40/ 1	0,389
ECMO Anlage unter CPR [n]	10	17	0,083
Katheterspitzen positiver Keimnachweis [n]	3	21	0,479
Blutkultur: Erregernachweis [n]	8	32	0,775
Abstrich: positiver Keimnachweis [n]	10	28	0,346
Hypothermie <36°C oder Fieber >38°C 24 h nach ECMO [n]	8	41	0,971
erfolgreiches Weaning ECMO [n]	14	73	0,006*
Antibiotikum bei ECMO-Entfernung (ja) Überlebende [n]	24	100	0,000**
Überlebende [n]	10	47	0,108

Tabelle 11: Laborparameter der Subgruppen „Kolonisation“ und „Kein Keimnachweis“

	Subgruppe „Kolonisation“	Subgruppe „Kein Keimnachweis“	p
Leukozyten vor Implantation [Tsd/ μ l]	15,38 \pm 9,26	15,26 \pm 20,00	0,971
Leukozyten maximal unter ECMO [Tsd/ μ l]	19,71 \pm 8,29	20,89 \pm 17,70	0,718
Leukozyten am Tag der ECMO-Explantation [Tsd/ μ l]	17,10 \pm 9,32	15,60 \pm 10,42	0,497
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 1 [Tsd/ μ l]	14,60 \pm 10,44	16,78 \pm 9,09	0,439
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 2 [Tsd/ μ l]	15,70 \pm 12,96	16,86 \pm 9,05	0,706
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 3 [Tsd/ μ l]	19,99 \pm 13,33	16,89 \pm 10,19	0,457
CRP vor ECMO-Implantation [mg/dl]	14,0 \pm 15,1	18,4 \pm 12,9	0,106
CRP maximal unter ECMO [mg/dl]	24,5 \pm 11,5	25,1 \pm 10,6	0,819
CRP am Tag der ECMO-Explantation [mg/dl]	15,0 \pm 8,3	14,7 \pm 8,9	0,901
CRP nach ECMO-Explantation Tag 1 [mg/dl]	11,9 \pm 6,6	12,1 \pm 7,9	0,935
CRP nach ECMO-Explantation Tag 2 [mg/dl]	9,4 \pm 6,3	12,1 \pm 8,1	0,314
CRP nach ECMO-Explantation Tag 3 [mg/dl]	11,2 \pm 8,9	10,9 \pm 7,6	0,727
PCT maximal unter ECMO [ng/ml]	20,9 \pm 36,8	23,7 \pm 54,5	0,828

3.2.3 Subgruppenanalyse „Sepsis mikrobiologisch“ im Vergleich zu „kein Keimnachweis“

Bei 110 Patienten konnte nach Entfernung der ECMO-Kanülen kein Erreger nachgewiesen werden. Diese Patienten bilden die Subgruppe „kein Keimnachweis“. Von 59 Patienten mit Keimnachweis an mindestens einer ECMO-Kanüle erfüllten 24 Patienten unsere Kriterien für eine Kanülen-assoziierte Sepsis. Diese 24 Patienten bilden die Subgruppe „Sepsis mikrobiologisch“ (Tabelle 9).

Bezüglich Alter, Geschlecht, SAPS II-Wert, der Intensivaufenthaltsdauer, der Art des extrakorporalen Verfahrens und der Therapiezeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit einer Kanülen-assoziierten Sepsis und Patienten ohne Keimnachweis an den ECMO-Kanülen (Tabelle 12).

Mit knapper Signifikanz zeigte sich ein höherer Anteil positiver Blutkulturen in der Subgruppe „Sepsis mikrobiologisch“ (χ^2 , $p=0,036$). Bei 32 Patienten (29%)

ohne Keimnachweis an den Kanülen wurden Erreger in Blutkulturen nachgewiesen (Tabelle 12). Die Kriterien einer Kanülen-assoziierten Sepsis waren nur bei gleichzeitigem Nachweis desselben Erregers an einer ECMO-Kanüle erfüllt.

Bezüglich der Infektmarker ergaben sich zwischen den Patienten mit Kanülen-assoziiierter Sepsis und Patienten ohne Keimnachweis keine signifikanten Unterschiede. Der maximale Wert des C-reaktiven Proteins war während der ECMO-Therapie in der Gruppe „kein Nachweis“ knapp signifikant höher als bei Patienten mit Kanülen-assoziiierter Sepsis (Tabelle 13).

Tabelle 12: Demographische und klinische Parameter der Patientengruppen „Sepsis mikrobiologisch“ und „kein Keimnachweis“

	Subgruppe „Sepsis mikrobiologisch“	Subgruppe „Kein Keimnachweis“	p
Anzahl [n]	24	110	-
Alter [Mittelwert ±SD]	53±18	54±15	0,785
Geschlecht (männlich/ weiblich [n])	18/ 6	73/ 37	0,412
SAPS II [Mittelwert ±SD]	86±11	82±13	0,198
durchschnittliche ICU- Therapiedauer [Tage± SD]	18±16	20±19	0,701
durchschnittliche ECMO- Therapiedauer [Tage± SD]	6±5	7±7	0,532
Therapiegrund Infektion [n]	12	76	0,074
vv-ECMO/ va-ECMO/ PECLA [n]	14/8/2	69/40/ 1	0,084
ECMO Anlage unter CPR [n]	5	17	0,519
Katheterspitzen positiver Keimnachweis [n]	9	21	0,086
Blutkultur: Erregernachweis [n]	12	32	0,036*
Abstrich: positiver Keimnachweis [n]	10	28	0,146
Hypothermie <36°C oder Fieber >38°C 24 h nach ECMO [n]	6	41	0,063
erfolgreiches Weaning ECMO [n]	16	73	0,977
Überlebende [n]	10	47	0,895

Tabelle 13: Laborparameter der Subgruppen „Sepsis mikrobiologisch“ und „Kein Keimnachweis“

	Subgruppe „Sepsis mikrobiologisch“	Subgruppe „Kein Keimnachweis“	p
Leukozyten vor Implantation [Tsd/ μ l]	13,01 \pm 9,10	15,26 \pm 20,00	0,601
Leukozyten maximal unter ECMO [Tsd/ μ l]	16,58 \pm 9,81	20,88 \pm 17,70	0,253
Leukozyten am Tag der ECMO-Explantation [Tsd/ μ l]	11,76 \pm 6,65	15,60 \pm 10,42	0,095
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 1 [Tsd/ μ l]	13,11 \pm 7,14	16,78 \pm 9,09	0,158
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 2 [Tsd/ μ l]	15,01 \pm 10,20	16,86 \pm 9,05	0,490
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 3 [Tsd/ μ l]	10,33 \pm 5,30	16,89 \pm 10,19	0,104
CRP vor ECMO-Implantation [mg/dl]	16,5 \pm 11,7	18,4 \pm 12,9	0,503
CRP maximal unter ECMO [mg/dl]	19,9 \pm 11,5	25,1 \pm 10,6	0,041*
CRP am Tag der ECMO-Explantation [mg/dl]	14,6 \pm 8,9	14,7 \pm 8,9	0,954
CRP nach ECMO-Explantation Tag 1 [mg/dl]	11,9 \pm 7,0	12,1 \pm 7,9	0,935
CRP nach ECMO-Explantation Tag 2 [mg/dl]	10,6 \pm 6,9	12,1 \pm 8,1	0,568
CRP nach ECMO-Explantation Tag 3 [mg/dl]	10,8 \pm 7,5	10,9 \pm 7,6	0,622
PCT maximal unter ECMO [ng/ml]	32,2 \pm 83,1	23,7 \pm 54,6	0,622

3.2.4 Subgruppenanalyse „Sepsis CoNS“ im Vergleich zur „Sepsis andere Erreger“

Von den 24 Patienten mit mikrobiologisch gesicherter Kanülen-assoziiertes Sepsis, waren in 11 Fällen (45,8%) koagulase-negative Staphylokokken ursächliche Erreger. In 13 Fällen konnten wir andere Erreger nachweisen, die für die weitere Analyse zu einer Gruppe zusammengefasst wurden. Bei 5 Patienten (38,5%) dieser Gruppe wurden zusätzlich koagulase-negative Staphylokokken an einer ECMO-Kanüle nachgewiesen. Bei einem Patienten mit einer CoNS-Sepsis wurde *E. faecium* als weiterer Keim an einer Kanüle nachgewiesen.

Bezüglich demographischer Parameter ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch das eingesetzte Verfahren, sowie Therapiedauer und die ICU-Therapiedauer zeigten keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 35, Tabelle 14)

In der Gruppe mit einer CoNS-Sepsis trat nach Entfernung der Kanülen signifikant häufiger Fieber auf im Vergleich zur Sepsis durch andere Erreger (χ^2 , $p=0,001$, Abbildung 36).

Laborchemisch zeigten sich vor und während der ECMO-Therapie erhöhte Leukozytenzahlen in der „Sepsis CoNS“-Gruppe (Tabelle 16). Zum Zeitpunkt der Explantation waren die Mittelwerte der Leukozyten in beiden Gruppen nahezu gleich. Signifikante Unterschiede traten erst nach Entfernung des Systems auf (Tag 1 nach ECMO $p=0,015$; Tag 2 nach ECMO $p=0,004$ Abbildung 37). Das CRP zeigte keine signifikanten Unterschiede.

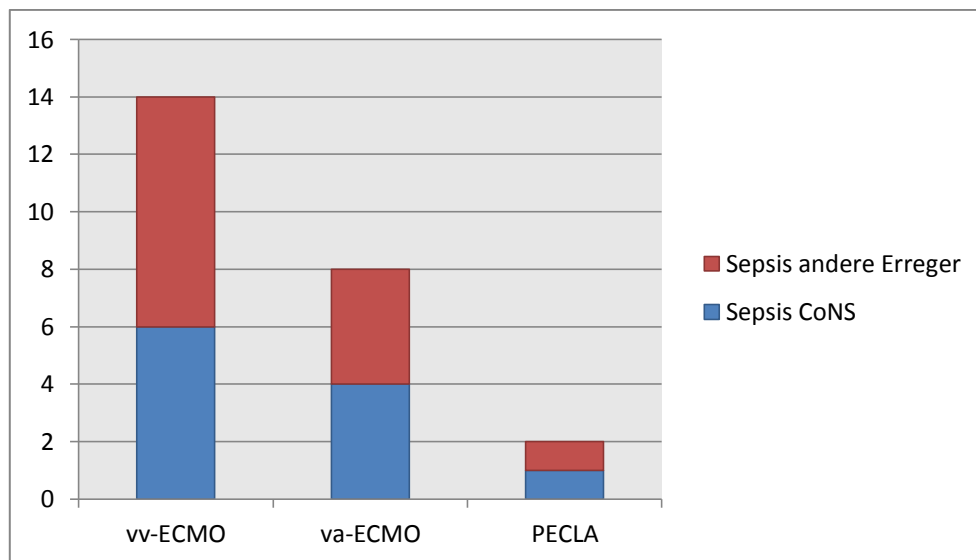


Abbildung 33: Anzahl der ECMO-Verfahren bei Patienten mit Kanülen-assoziiertes Sepsis

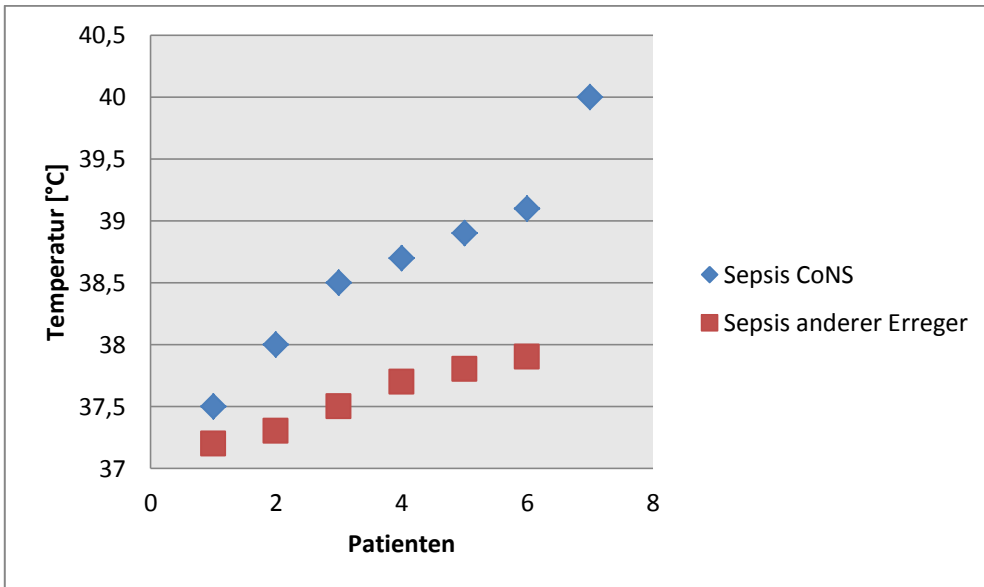


Abbildung 34: Höchste gemessene Temperatur innerhalb der ersten 24 Stunden nach ECMO-Entfernung bei Patienten mit Kanülen-assoziiertes Sepsis

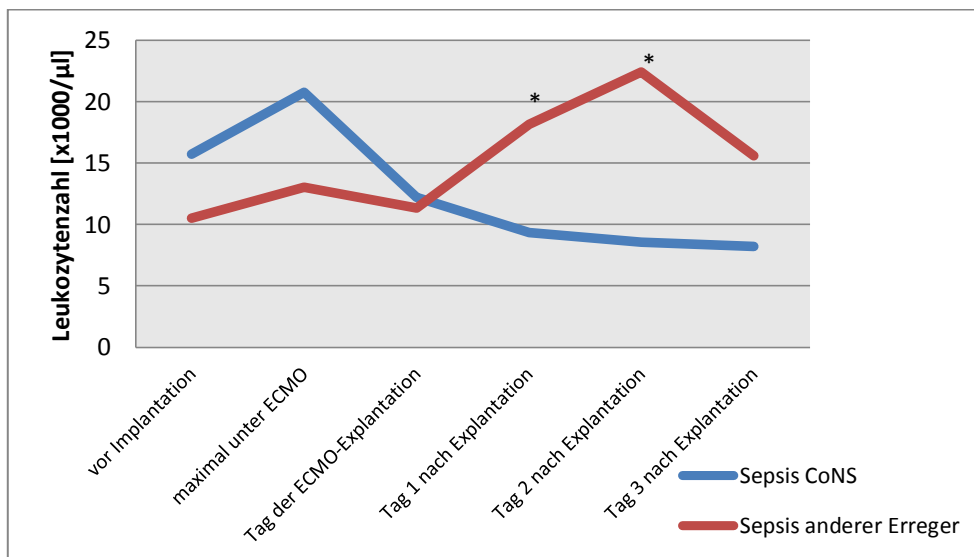


Abbildung 35: Leukozytenzahl vor, während und nach der ECMO-Therapie bei Kanülen-assoziiertes Sepsis

Tabelle 14: Demographische und klinische Parameter der Patientensubgruppen „Sepsis CoNS“ und „Sepsis andere Erreger“

	Subgruppe „Sepsis CoNS“	Subgruppe „Sepsis andere Erreger“	p
Anzahl [n]	11	13	-
Alter [Mittelwert ±SD]	56±17	50±20	0,433
Geschlecht (männlich/ weiblich [n])	9/ 2	9/4	0,410
SAPS II [Mittelwert ± SD]	82±10	88±13	0,233
durchschnittliche ICU- Therapiedauer [Tage± SD]	15±11	21±19	0,404
durchschnittliche ECMO- Therapiedauer [Tage± SD]	6±4	6±6	0,862
Therapiegrund Infektion [n]	6	6	0,682
vv-ECMO/ va-ECMO/ PECLA [n]	6/ 4/ 1	8/ 4/ 1	0,942
ECMO Anlage unter CPR [n]	3	2	0,415
Katheterspitzen positiver Keimnachweis [n]	6	3	0,119
Blutkultur: gleicher Erregernachweis [n]	5	6	1,0
Abstrich: positiver Keimnachweis [n]	6	4	0,408
Hypothermie <36°C oder Fieber >38°C 24 h nach ECMO [n]	6	0	0,001**
erfolgreiches Weaning ECMO [n]	8	8	0,444
Überlebende [n]	6	4	0,335

Tabelle 15: Laborparameter der Subgruppen „Sepsis CoNS“ und „Sepsis andere Erreger“

	Subgruppe „Sepsis CoNS“	Subgruppe „Sepsis andere Erreger“	P
Leukozyten vor Implantation [Tsd/µl]	15,73±10,47	10,52±7,2	0,176
Leukozyten maximal unter ECMO [Tsd/µl]	20,77±8,83	13,04±9,49	0,052
Leukozyten am Tag der ECMO-Explantation [Tsd/µl]	12,22±5,9	11,35±7,49	0,760
Leukozyten nach ECMO- Explantation Tag 1 [Tsd/µl]	9,33±4,95	18,16±6,70	0,015*
Leukozyten nach ECMO- Explantation Tag 2 [Tsd/µl]	8,54±4,77	22,40±9,84	0,004*
Leukozyten nach ECMO- Explantation Tag 3 [Tsd/µl]	8,23±4,70	15,58±1,82	0,095
CRP vor ECMO-Implantation [mg/dl]	16,7±9,4	16,2±13,9	0,920
CRP maximal unter ECMO [mg/dl]	22,9±11,7	17,1±11,1	0,236
CRP am Tag der ECMO- Explantation [mg/dl]	19,1±12,4	10,6±8,2	0,077
CRP nach ECMO- Explantation Tag 1 [mg/dl]	12,6±7,0	10,6±7,8	0,679
CRP nach ECMO- Explantation Tag 2 [mg/dl]	9,4±5,8	12,1±8,35	0,536
CRP nach ECMO- Explantation Tag 3 [mg/dl]	10,8±7,5	11,0±8,9	0,966
PCT maximal unter ECMO [ng/ml]	10,5±17,0	48,5±109,2	0,419

3.2.5 Subgruppenanalyse „Kolonisation CoNS“ im Vergleich zur „Sepsis CoNS“

Bei 11 von 24 Patienten mit einer Kanülen-assoziierten Sepsis waren koagulasenegative Staphylokokken der auslösende Erreger. Diese Patienten wurden zur Subgruppe „Sepsis CoNS“ zusammengefasst.

35 der 59 Patienten mit Keimnachweis an mindestens einer ECMO-Kanüle erfüllten nicht die Kriterien einer Kanülen-assoziierten Sepsis. Sie wurden in der Gruppe „Kolonisation“ zusammengefasst. Bei 24 von den 35 Patienten wurden koagulase-negative Staphylokokken an mindestens einer ECMO-Kanüle nachgewiesen. Diese Patienten bilden die Subgruppe „Kolonisation CoNS“.

Bei 10 Patienten aus der Subgruppe „Kolonisation CoNS“ war gleichzeitig ein weiterer Keim an einer ECMO-Kanüle nachweisbar (Abbildung 36).

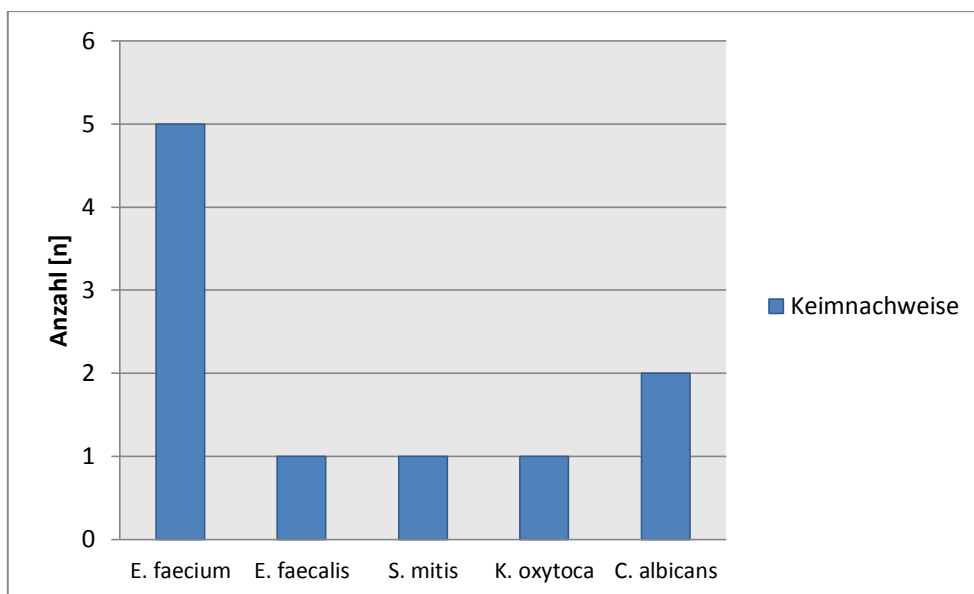


Abbildung 36: Zusätzliche Keimnachweise bei Patienten der Subgruppe „CoNS-Kolonisation“

(*E.faecium*= *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*= *Enterococcus faecalis*, *S. mitis*= *Streptococcus mitis*, *K.oxytoca*= *Klebsiella oxytoca*, *C. albicans*= *Candida albicans*)

Demographische Parameter, Schweregrad der Erkrankung, Therapiedauer, Art der extrakorporalen Zirkulation und Rahmenbedingungen bei Anlage unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht relevant.

79% der Patienten (n=19) mit einer CoNS-Besiedlung verstarben während des ICU-Therapieaufenthaltes, in der Subgruppe „Sepsis CoNS“ nur 45%. Hier ergab sich eine grenzwertige statistische Signifikanz (χ^2 , $p=0,046$, Tabelle 16)

Laborchemisch zeigte sich ein signifikant erhöhter CRP-Wert vor der ECMO-Implantation in der „Sepsis CoNS“-Gruppe. Die Infektmarker während und nach der Therapie zeigten keine statistischen Auffälligkeiten (Tabelle 17).

Tabelle 16: Demographische und klinische Parameter der Patientensubgruppen „Sepsis CoNS“ und „Kolonisation CoNS“

	Subgruppe „Sepsis CoNS“	Subgruppe „Kolonisation CoNS“	P
Anzahl [n]	11	24	-
Alter [Mittelwert \pm SD]	56 \pm 17	51 \pm 14	0,380
Geschlecht (männlich/ weiblich [n])	9/ 2	16/8	0,357
SAPS II [Mittelwert \pm SD]	82 \pm 10	83 \pm 14	0,968
durchschnittliche ICU- Therapiedauer [Tage \pm SD]	15 \pm 11	16 \pm 20	0,968
durchschnittliche ECMO- Therapiedauer [Tage \pm SD]	6 \pm 4	6 \pm 7	0,840
Therapiegrund Infektion [n]	6	9	0,344
vv-ECMO/ va-ECMO/ PECLA [n]	6/ 4/ 1	11/13/0	0,248
ECMO Anlage unter CPR [n]	3	9	0,554
Abstrich: positiver Keimnachweis [n]	6	8	0,597
Hypothermie <36°C oder Fieber >38°C 24 h nach ECMO	6	7	0,919
erfolgreiches Weaning ECMO [n]	8	9	0,053
Überlebende [n]	6	5	0,046*

Tabelle 17: Laborparameter der Subgruppen „Sepsis CoNS“ und „Kolonisation CoNS“

	Subgruppe „Sepsis CoNS“	Subgruppe „Kolonisation CoNS“	p
Leukozyten vor Implantation [Tsd/ μ l]	15,73 \pm 10,47	13,15 \pm 8,73	0,459
Leukozyten maximal unter ECMO [Tsd/ μ l]	20,77 \pm 8,83	18,40 \pm 8,27	0,458
Leukozyten am Tag der ECMO-Explantation [Tsd/ μ l]	12,22 \pm 5,9	17,67 \pm 9,08	0,093
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 1 [Tsd/ μ l]	9,33 \pm 4,95	13,70 \pm 10,84	0,312
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 2 [Tsd/ μ l]	8,54 \pm 4,77	16,42 \pm 14,76	0,173
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 3 [Tsd/ μ l]	8,23 \pm 4,70	22,94 \pm 14,51	0,063
CRP vor ECMO-Implantation [mg/dl]	16,7 \pm 9,4	8,9 \pm 10,2	0,040*
CRP maximal unter ECMO [mg/dl]	22,9 \pm 11,7	23,1 \pm 6,8	0,968
CRP am Tag der ECMO-Explantation [mg/dl]	19,1 \pm 12,4	15,5 \pm 6,8	0,376
CRP nach ECMO-Explantation Tag 1 [mg/dl]	12,6 \pm 7,0	12,9 \pm 6,3	0,922
CRP nach ECMO-Explantation Tag 2 [mg/dl]	9,4 \pm 5,8	8,6 \pm 4,6	0,802
CRP nach ECMO-Explantation Tag 3 [mg/dl]	10,8 \pm 7,5	10,9 \pm 8,3	0,987
PCT maximal unter ECMO [ng/ml]	10,5 \pm 17,0	15,4 \pm 38,1	0,767

3.2.6. Subgruppenanalyse „Kolonisation andere Erreger“ im Vergleich zu „Sepsis andere Erreger“

Bei 59 Verfahren gelang ein Keimnachweis an mindestens einer ECMO-Kanüle. 24 Patienten erfüllten die Kriterien einer mikrobiologisch gesicherten Kanülen-assoziierten Sepsis. Bei den verbleibenden 35 Patienten konnte in 21 Fällen ein anderer Keim als CoNS an einer ECMO-Kanüle nachgewiesen werden. Diese 21 Patienten wurden zur Subgruppe „Kolonisation andere Erreger“ zusammengefasst. Neben den anderen Erregern gelang bei 10 Patienten aus der Subgruppe zusätzlich der Keimnachweis von CoNS an einer ECMO-Kanüle.

In 13 von 24 Fällen einer mikrobiologisch gesicherten Kanülen-assoziierten Sepsis waren andere Erreger als CoNS Ursache der Infektion. Diese Patienten wurden in der Subgruppe „Sepsis andere Erreger“ zusammengefasst. Bei 5 der 13 Patienten (38%) mit Sepsis durch einen anderen Erreger konnten zusätzlich

koagulase-negative Staphylokokken an den Kanülen nachgewiesen werden (Tabelle 9).

Die einzelnen Erreger in Zuordnung zur Subgruppe sind in Abbildung 37 dargestellt. CoNS wurden nicht erfasst.

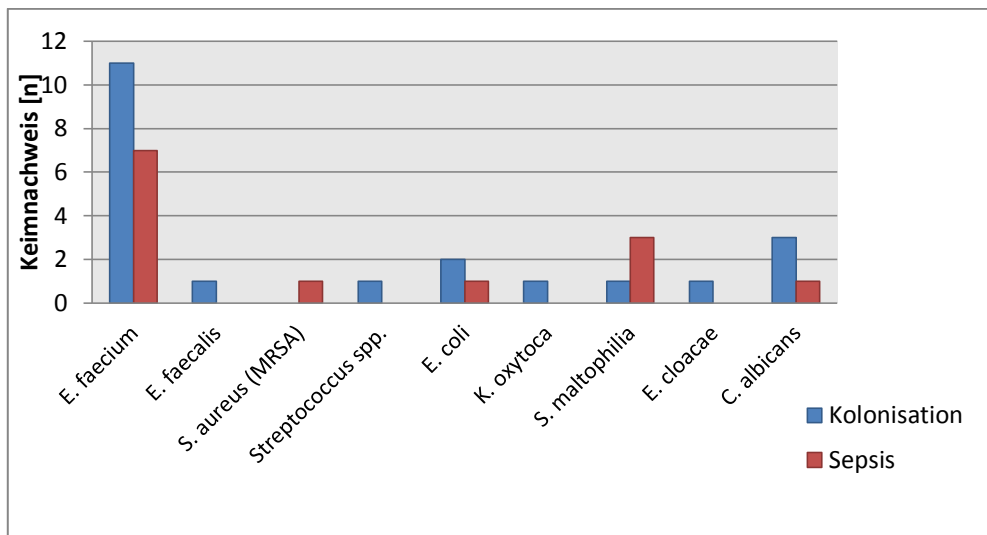


Abbildung 37: Erregernachweise und Sepsis unterteilt nach Subgruppen „andere Erreger“

(*E. faecium*= *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*= *Enterococcus faecalis*, *S. aureus*= *Staphylococcus aureus*, *E. coli*= *Escherichia coli*, *K. oxytoca*= *Klebsiella oxytoca*, *S. maltophilia*= *Stenotrophomonas maltophilia*, *E. cloacae*= *Enterobacter cloacae*, *C. albicans*= *Candida albicans*)

Bezüglich der demographischen Parameter, sowie der ICU- und ECMO-Therapiedauer, Art des Verfahrens, Weaning von der ECMO und des Outcomes ergaben sich zwischen den zwei Subgruppen keine relevanten Unterschiede (Tabelle 18).

Nach Entfernung der Kanülen trat in der Subgruppe „Kolonisation andere Erreger“ signifikant häufiger Fieber auf (χ^2 , $p=0,026$, Abbildung 38).

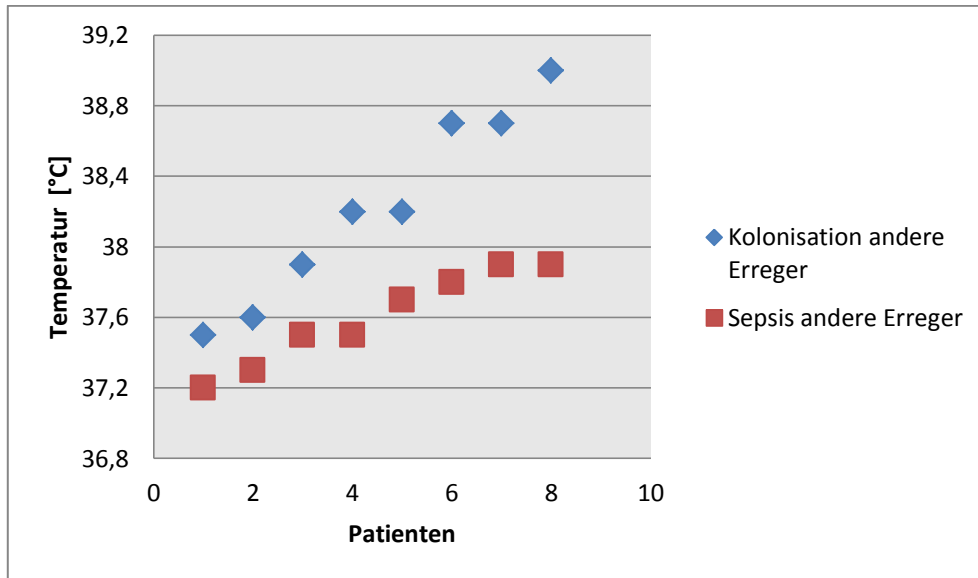


Abbildung 38: Maximale Temperatur 24 h nach ECMO-Entfernung unterteilt nach Subgruppen „andere Erreger“

Es zeigte sich ein signifikant erhöhtes maximales C-reaktives Protein (ANOVA $p=0,038$) und eine signifikant erhöhte maximale Leukozytenzahl während der ECMO-Therapie (ANOVA $p=0,037$) in der Gruppe „Kolonisation andere Erreger“ im Vergleich zu den Patienten mit einer Sepsis.

Nach ECMO-Explantation waren die Leukozytenzahlen in der Gruppe „Sepsis andere Erreger“ erhöht, und an Tag 2 fast doppelt so hoch wie bei Patienten mit einer Besiedlung durch andere Erreger (ANOVA $p=0,046$, Abbildung 39).

Tabelle 18 und 19 geben eine Aufstellung über die demographischen und klinischen Parameter der Subgruppenanalyse.

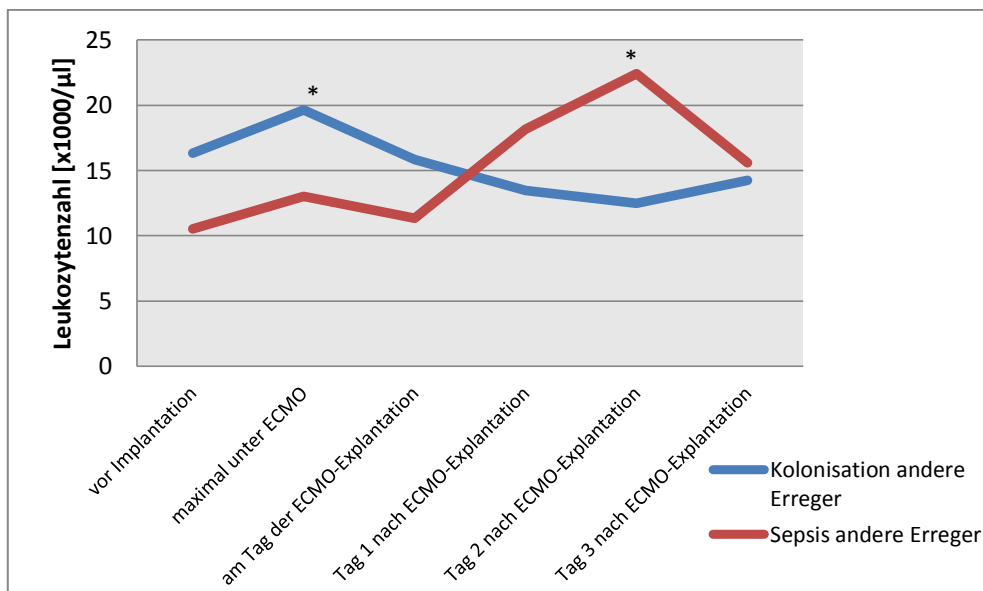


Abbildung 39: Leukozytenzahlen unterteilt nach Subgruppe „Sepsis andere Erreger“ und „Kolonisation andere Erreger“

Tabelle 18: Demographische und klinische Parameter der Patientensubgruppen „Sepsis andere Erreger“ und „Kolonisation andere Erreger“

	Subgruppe „Sepsis andere Erreger“	Subgruppe „Kolonisation andere Erreger“	p
Anzahl [n]	13	21	-
Alter [Mittelwert ±SD]	50±20	52±13	0,710
Geschlecht (männlich/ weiblich [n])	9/4	14/7	0,948
SAPS II [Mittelwert ±SD]	88±13	83±16	0,291
durchschnittliche ICU-Therapiedauer [Tage± SD]	21±19	20±21	0,861
durchschnittliche ECMO-Therapiedauer [Tage± SD]	6±6	9±8	0,409
Therapiegrund Infektion [n]	6	14	0,313
vv-ECMO/ va-ECMO/ PECLA [n]	8/ 4/ 1	14/7/0	0,928
ECMO Anlage unter CPR [n]	2	2	0,572
Abstrich: positiver Keimnachweis [n]	4	6	0,961
Hypothermie <36°C oder Fieber >38°C 24 h nach ECMO	0	5	0,026*
erfolgreiches Weaning ECMO [n]	8	10	0,358
Überlebende [n]	4	7	0,794

Tabelle 19: Laborparameter der Subgruppen „Sepsis andere Erreger“ und „Kolonisation andere Erreger“

	Subgruppe „Sepsis andere Erreger“	Subgruppe „Kolonisation andere Erreger“	p
Leukozyten vor Implantation [Tsd/ μ l]	10,52 \pm 7,2	16,32 \pm 8,88	0,065
Leukozyten maximal unter ECMO [Tsd/ μ l]	13,04 \pm 9,49	19,65 \pm 8,20	0,037*
Leukozyten am Tag der ECMO-Explantation [Tsd/ μ l]	11,35 \pm 7,49	15,85 \pm 8,88	0,156
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 1 [Tsd/ μ l]	18,16 \pm 6,70	13,48 \pm 7,49	0,239
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 2 [Tsd/ μ l]	22,40 \pm 9,84	12,48 \pm 7,54	0,046*
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 3 [Tsd/ μ l]	15,58 \pm 1,82	14,25 \pm 9,55	0,806
CRP vor ECMO-Implantation [mg/dl]	16,2 \pm 13,9	18,5 \pm 16,7	0,688
CRP maximal unter ECMO [mg/dl]	17,1 \pm 11,1	26,7 \pm 12,4	0,038*
CRP am Tag der ECMO-Explantation [mg/dl]	10,6 \pm 8,2	15,9 \pm 9,1	0,120
CRP nach ECMO-Explantation Tag 1 [mg/dl]	10,6 \pm 7,8	12,6 \pm 7,5	0,678
CRP nach ECMO-Explantation Tag 2 [mg/dl]	12,1 \pm 8,35	9,4 \pm 7,2	0,577
CRP nach ECMO-Explantation Tag 3 [mg/dl]	11,0 \pm 8,9	15,2 \pm 10,8	0,531
PCT maximal unter ECMO [ng/ml]	89,6 \pm 152,6	30,8 \pm 31,2	0,333

3.2.7 Subgruppenanalyse „Kolonisation CoNS“ im Vergleich zu „Kolonisation andere Erreger“ und „Kolonisation CoNS + andere Erreger“

Bei insgesamt 59 Patienten gelang ein Keimnachweis an mindestens einer ECMO-Kanüle nach Abschluss der Therapie. 24 Patienten erfüllten die Kriterien einer Kanülen-assoziierten Sepsis. Bei den verbleibenden 35 Patienten gingen wir von einer Kolonisation der ECMO-Kanülen aus. Diese Patienten bildeten die Subgruppe „Kolonisation“. Aus den Patienten bei denen sowohl ein Keimnachweis mit CoNS als auch mit einem anderen Erreger gelang, wurde die Subgruppe „Kolonisation CoNS + andere Erreger“ gebildet. Die verbliebenen Patienten wurden entsprechend des Erregernachweises an den ECMO-Kanülen auf die Subgruppen „Kolonisation CoNS“ und „Kolonisation andere Erreger“ verteilt.

Die Anzahl der untersuchten Patienten sind in Tabelle 9 in Klammern dargestellt, und in Tabelle 20 aufgeführt.

Bezüglich Alter, Geschlecht, SAPS II-Wert, der Intensivaufenthaltsdauer und der Therapiezeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Subgruppen (Tabelle 14). Auffällig war eine Häufung der Kolonisation mit CoNS bei Patienten, die mit einer va-ECMO therapiert wurden (χ^2 , $p=0,084$, Abbildung 33).

Ein Beginn der ECLS-Therapie unter kardiopulmonaler Reanimation (CPR) ging mit einem signifikant erhöhten CoNS-Keimnachweis einher ($p=0,009$), wohingegen Patienten, die aufgrund einer Infektion mit einer ECMO behandelt wurden häufiger Kolonisationen mit anderen Erregern hatten (χ^2 , $p=0,090$).

Bei den Laborparametern zeigten sich zwischen den kolonisierten Patienten keine relevanten Unterschiede. Einzig, das C-reaktive Protein war vor Beginn der ECMO-Therapie bei Patienten mit einer Kolonisation durch einen anderen Erreger als CoNS im Vergleich signifikant erhöht (ANOVA $p= 0,015$, Abbildung 34, Tabelle 15).

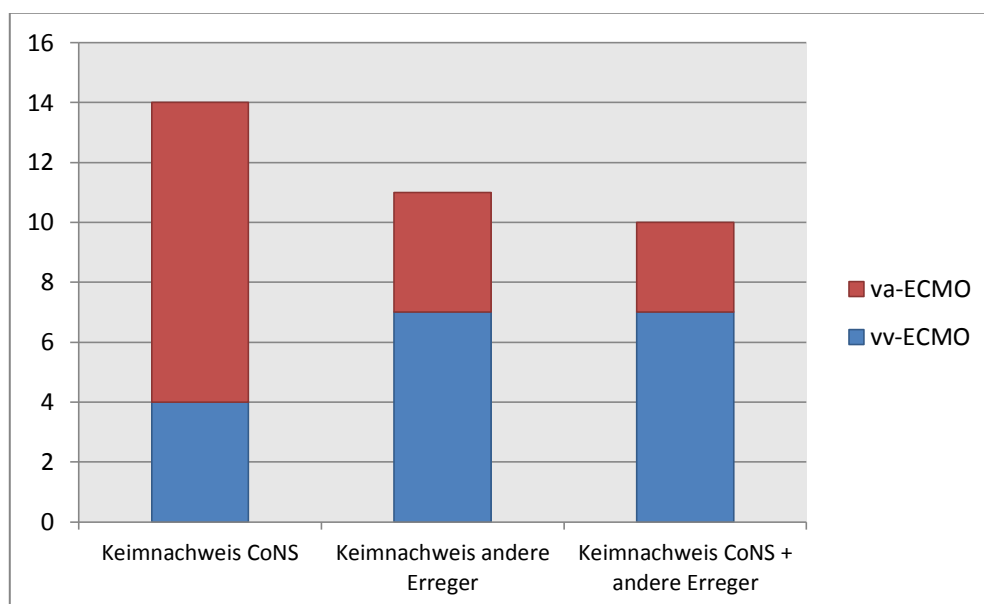


Abbildung 40: ECMO-Kolonisation unterteilt nach Erreger und Art des Verfahrens

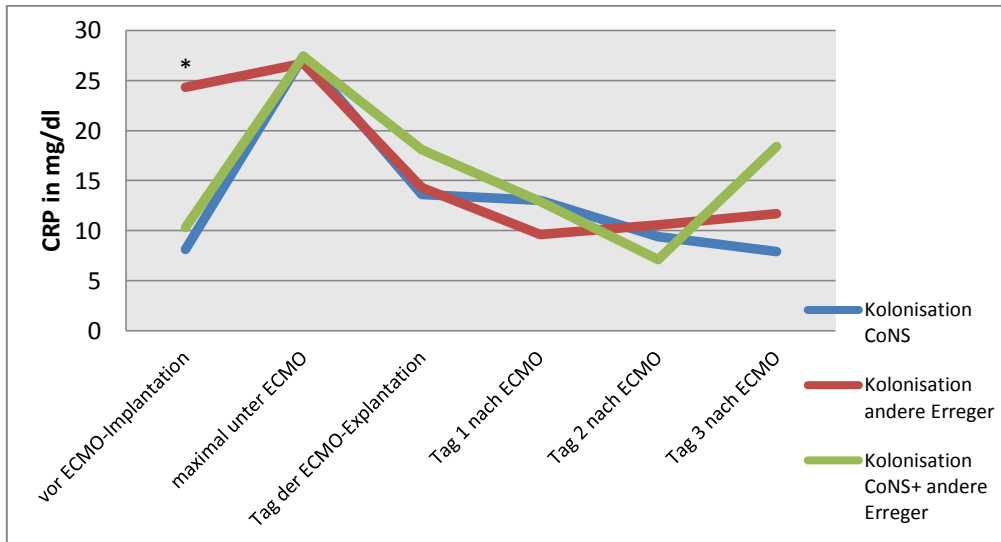


Abbildung 41: CRP Wert vor, während und nach der ECMO-Therapie unterteilt nach Erreger der Kanülenkolonisation

Tabelle 20: Demographische und klinische Parameter der Patientengruppen „Kolonisation CoNS“, „Kolonisation andere Erreger“ und „Kolonisation CoNS+ andere Erreger“

	Subgruppe „Kolonisation CoNS“	Subgruppe „Kolonisation andere Erreger“	„Subgruppe Kolonisation CoNS +andere Erreger“	p
Anzahl [n]	14	11	10	-
Alter [Mittelwert ±SD]	50±14	51±13	52±15	0,940
Geschlecht (männlich/ weiblich [n])	10/ 4	8/ 3	6/ 4	0,786
SAPS II [Mittelwert ±SD]	85±13	86±16	79±17	0,545
durchschnittliche ICU-Therapiedauer [Tage± SD]	11±3	17±5	23±26	0,309
durchschnittliche ECMO-Therapiedauer [Tage± SD]	5±6	9±9	8±8	0,417
Therapiegrund Infektion [n]	4	8	5	0,090
vv-ECMO/ va-ECMO [n]	4/ 10	7/ 4	7/ 3	0,084
ECMO Anlage unter CPR [n]	8	1	1	0,009*
Katheterspitzen positiver Keimnachweis [n]	2	0	1	0,229
Blutkultur: positiver Keimnachweis [n]	2	5	1	0,072
Abstrich: positiver Keimnachweis [n]	5	2	3	0,372
Hypothermie <36°C oder Fieber >38°C 24 h nach ECMO [n]	3	1	4	0,072
erfolgreiches Weaning ECMO [n]	4	5	5	0,885
Überlebende [n]	3	5	2	0,325

Tabelle 21: Laborparameter der Subgruppen „Kolonisation CoNS“, „Kolonisation andere Erreger“ und „Kolonisation CoNS+ andere Erreger“

	Subgruppe „Kolonisation CoNS“	Subgruppe „Kolonisation andere Erreger“	„Subgruppe Kolonisation CoNS +andere Erreger“	
Leukozyten vor Implantation [Tsd/ μ l]	14,08 \pm 9,62	19,87 \pm 8,99	11,51 \pm 7,21	0,117
Leukozyten maximal unter ECMO [Tsd/ μ l]	20,44 \pm 8,70	22,22 \pm 8,11	16,17 \pm 7,58	0,239
Leukozyten am Tag der ECMO-Explantation [Tsd/ μ l]	19,35 \pm 9,87	16,29 \pm 10,07	15,50 \pm 8,15	0,683
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 1 [Tsd/ μ l]	16,26 \pm 14,48	16,62 \pm 10,72	10,50 \pm 3,07	0,679
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 2 [Tsd/ μ l]	19,85 \pm 18,08	14,25 \pm 10,19	10,70 \pm 5,53	0,649
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 3 [Tsd/ μ l]	29,56 \pm 14,84	15,07 \pm 11,96	13,02 \pm 8,60	0,331
CRP vor ECMO-Implantation [mg/dl]	8,1 \pm 9,4	24,3 \pm 18,4	10,3 \pm 12,0	0,015*
CRP maximal unter ECMO [mg/dl]	27,4 \pm 3,6	26,7 \pm 16,3	27,4 \pm 3,6	0,305
CRP am Tag der ECMO-Explantation [mg/dl]	13,6 \pm 6,3	14,3 \pm 10,3	18,1 \pm 7,0	0,393
CRP nach ECMO-Explantation Tag 1 [mg/dl]	13,0 \pm 7,0	9,6 \pm 7,6	12,9 \pm 6,3	0,734
CRP nach ECMO-Explantation Tag 2 [mg/dl]	9,4 \pm 5,7	10,6 \pm 9,1	7,1 \pm 0,7	0,853
CRP nach ECMO-Explantation Tag 3 [mg/dl]	7,9 \pm 3,3	11,7 \pm 8,2	18,4 \pm 19,4	0,399
PCT maximal unter ECMO [ng/ml]	23,3 \pm 48,5	34,6 \pm 32,4	3,6 \pm 3,9	0,353

3.2.8 Subgruppenanalyse „Sepsis mikrobiologisch“ im Vergleich zur „Sepsis klinisch“

44 Patienten aus dem Gesamtkollektiv erfüllten nach Sichtung der Unterlagen die klinischen Kriterien der Diagnose einer Sepsis. Bei 24 Patienten stellten wir anhand von mikrobiologischen Untersuchungen die Diagnose einer Kanülen-assoziierten Sepsis. 6 Patienten erfüllten sowohl die Kriterien einer mikrobiologisch gestellten, als auch einer klinisch gestellten Sepsis. Im direkten Vergleich der beiden Patientengruppen wurden diese 6 Patienten daher nicht berücksichtigt.

Bezüglich der demographischen Parameter wie Alter und Geschlecht, sowie Therapiegrund ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Sepsisgruppen. Auch die Häufigkeiten des gewählten Verfahrens unterschieden sich nicht signifikant, jedoch wurden die Patienten in der Gruppe „Sepsis klinisch“ mit 12 ± 7 Tagen im Durchschnitt fast doppelt so lange mit einer ECMO therapiert wie die Patienten mit mikrobiologisch gestellter Diagnose, die im Durchschnitt nur 6 ± 5 Tage therapiert wurden (ANOVA $p=0,001$, Abbildung 42).

Auch die ICU-Therapiedauer war in der Subgruppe „Sepsis klinisch“ mit 28 ± 20 Tagen länger als in der Subgruppe „Sepsis mikrobiologisch“ mit 18 ± 17 Tagen, jedoch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (ANOVA $p=0,061$, Abbildung 42).

Im Gegensatz zur mikrobiologisch gestellten Diagnose zeigte sich bei der klinischen Diagnose eine signifikante Zunahme der Häufigkeit je länger die ECMO-Therapie durchgeführt wurde (χ^2 , $p=0,001$). Abbildung 43 zeigt die Sepsisfälle anteilig an allen untersuchten Fällen zum Beobachtungszeitpunkt.

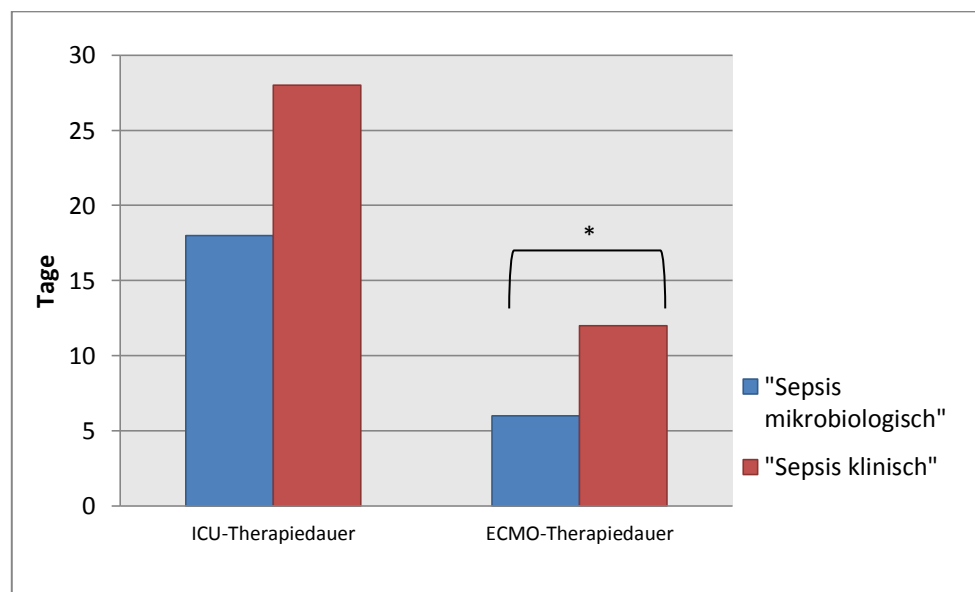


Abbildung 42: Therapiedauer in Abhängigkeit von der Diagnose "Sepsis mikrobiologisch" und "Sepsis klinisch"

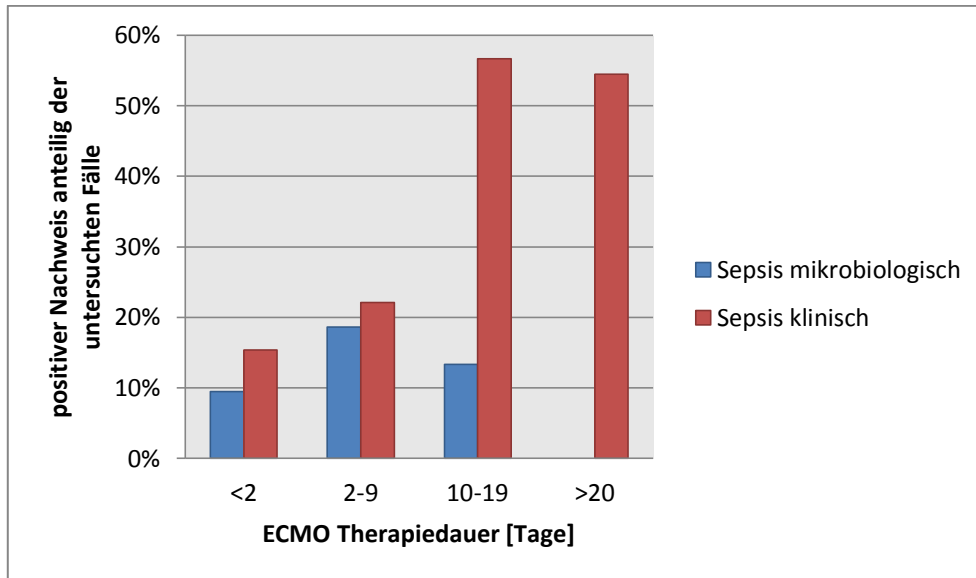


Abbildung 43: Anteil der Patienten mit Sepsis unterteilt nach Diagnosekriterien und Therapiedauer

Vor der ECMO-Therapie zeigten sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede der laborchemisch bestimmten Infektparameter. Während der extrakorporalen Therapie und nach Entfernung der ECMO waren die Leukozytenzahlen signifikant höher in der Gruppe mit der klinischen Diagnosestellung einer Sepsis im Vergleich zur mikrobiologischen Diagnosestellung.

In den Abbildungen 44 und 45 sind die Verläufe der Leukozytenzahlen und des C-reaktiven Proteins grafisch dargestellt. Alle untersuchten Parameter sind in den Tabellen 22 und 23 aufgeführt.

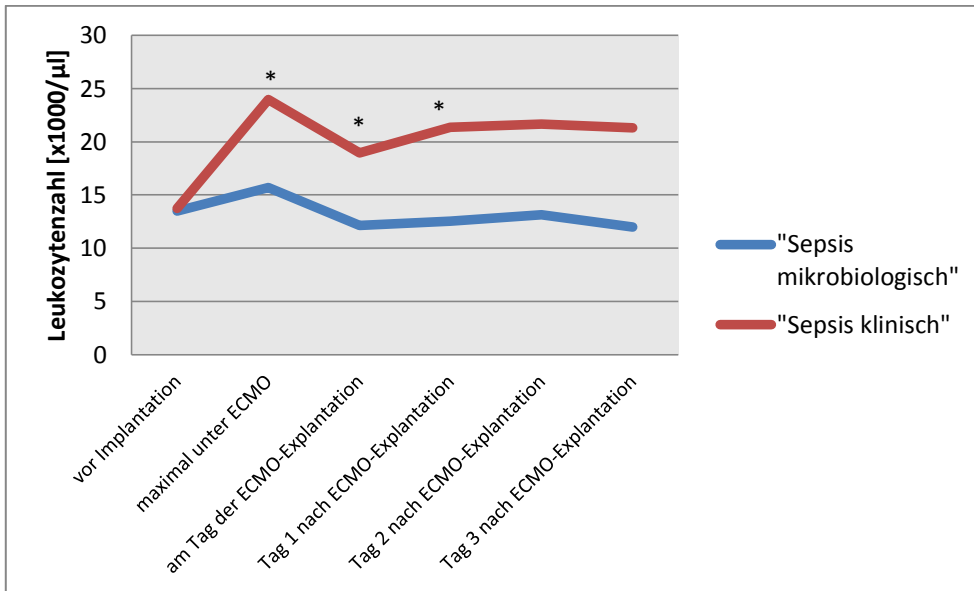


Abbildung 44: Leukozytenzahl vor, während und nach der ECMO-Therapie bei Patienten mit Sepsis

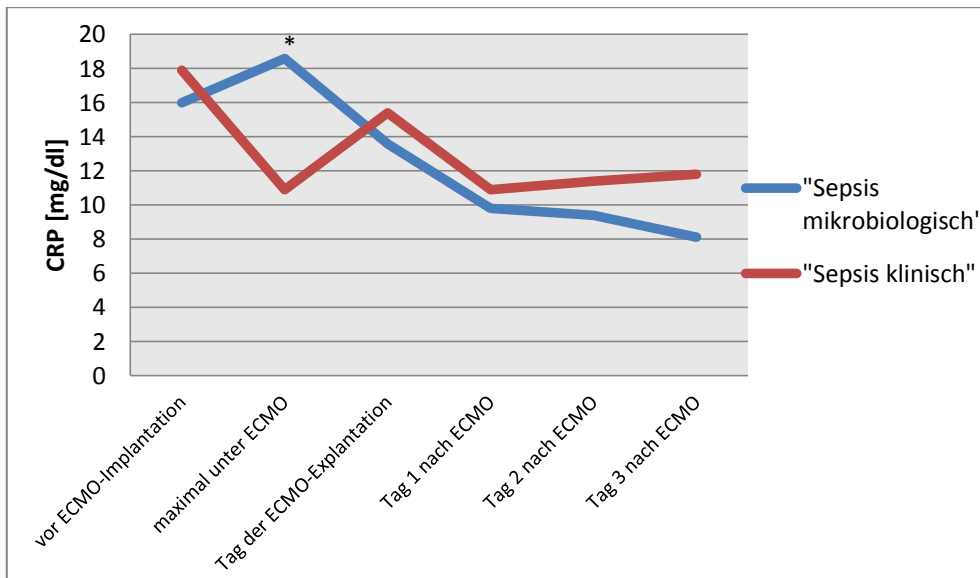


Abbildung 45: CRP vor, während und nach der ECMO-Therapie bei Patienten mit Sepsis

Tabelle 22: Demographische und klinische Parameter der Patientensubgruppen „Sepsis mikrobiologisch“ und „Sepsis klinisch“

	Subgruppe „Sepsis mikrobiologisch“	Subgruppe „Sepsis klinisch“	p
Anzahl [n]	18	38	-
Alter [Mittelwert ±SD]	52±19	53±15	0,881
Geschlecht (männlich/ weiblich [n])	14/4	23/15	0,203
SAPS II [Mittelwert ±SD]	85±12	85±13	0,972
durchschnittliche ICU- Therapiedauer [Tage± SD]	18±17	28±20	0,061
durchschnittliche ECMO- Therapiedauer [Tage± SD]	6±5	12±7	0,001*
Therapiegrund Infektion [n]	8	23	0,258
vv-ECMO/ va-ECMO/ PECLA [n]	10/7/1	24/14/0	0,326
ECMO Anlage unter CPR [n]	4	3	0,195
Abstrich: positiver Keimnachweis [n]	7	11	0,457
Katheterspitzen positiver Keimnachweis [n]	5	11	0,716
Blutkultur: Erregernachweis [n]	6	16	0,586
erfolgreiches Weaning ECMO [n]	11	26	0,589
Überlebende [n]	8	14	0,409

Tabelle 23: Laborparameter der Subgruppen „Sepsis mikrobiologisch“ und „Sepsis klinisch“

	„Sepsis mikrobiologisch“	„Sepsis klinisch“	p
Leukozyten vor Implantation [Tsd/μl]	13,48±9,99	13,73±7,87	0,920
Leukozyten maximal unter ECMO [Tsd/μl]	15,71±9,79	23,94±10,39	0,007*
Leukozyten am Tag der ECMO-Explantation [Tsd/μl]	12,12±6,0	18,96±9,29	0,007*
Leukozyten nach ECMO- Explantation Tag 1 [Tsd/μl]	12,51±5,84	21,33±10,22	0,021*
Leukozyten nach ECMO- Explantation Tag 2 [Tsd/μl]	13,14±7,72	21,67±12,25	0,063
Leukozyten nach ECMO- Explantation Tag 3 [Tsd/μl]	11,98±4,71	21,29±12,92	0,133
CRP vor ECMO-Implantation [mg/dl]	16,0±11,2	17,9±12,6	0,606
CRP maximal unter ECMO [mg/dl]	18,6±12,6	10,9±7,1	0,006*
CRP am Tag der ECMO- Explantation [mg/dl]	13,6±11,5	15,4±8,5	0,526
CRP nach ECMO- Explantation Tag 1 [mg/dl]	9,8±3,7	10,9±7,1	0,700
CRP nach ECMO- Explantation Tag 2 [mg/dl]	9,4±3,6	11,4±7,9	0,530
CRP nach ECMO- Explantation Tag 3 [mg/dl]	8,1±3,3	11,8±7,0	0,190
PCT maximal unter ECMO [ng/ml]	48,4±102,0	14,6±19,5	0,077

3.3 Risikofaktoren und Prädiktoren der Kanülen-assoziierten Sepsis

3.3.1 Kanülen-assoziierte Sepsis (mikrobiologische Kriterien)

Zusätzlich zur Analyse der Subgruppen führten wir zur Ermittlung unabhängiger Risikofaktoren und Prädiktoren für eine Kanülen-assoziierte Sepsis eine multivariate Regressionsanalyse durch.

Demographische Parameter wie Alter bei Aufnahme, Geschlecht oder auch die Grunderkrankung, einschließlich der Erkrankungsschwere zeigten in unserem Kollektiv keine Korrelation mit dem Nachweis einer Kanülen-assoziierten Blutstrominfektion.

Die Art des gewählten extrakorporalen Verfahrens, die klinische Situation während der Implantation und die Therapiedauer stellten ebenfalls keine Prädiktoren für eine Infektion dar.

Der Nachweis einer Besiedlung der Haut, das Auftreten von Fieber oder einer Hypothermie ebenso wie die von uns bestimmten Infektmarker waren in der Regressionsanalyse ebenfalls ohne Korrelation zur mikrobiologisch nachgewiesenen Kanülen-assoziierten Blutstrominfektion.

Tabelle 24: Multivariate Regressionsanalyse der Risikofaktoren einer Kanülen-assoziierten Sepsis

„Sepsis mikrobiologisch“	p	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall für Hazard Ratio	
			obere	untere
Alter	0,915	0,998	0,971	1,027
Geschlecht (männlich/ weiblich)	0,432	1,485	0,554	3,981
SAPS II	0,250	1,021	0,986	1,056
durchschnittliche ICU-Therapiedauer	0,984	1,0	0,976	1,024
durchschnittliche ECMO-Therapiedauer	0,608	0,982	0,914	1,054
Therapiegrund Infektion	0,285	1,622	0,669	3,933
vv-ECMO/ va-ECMO/ PECLA	0,186	1,615	0,794	3,287
ECMO Anlage unter CPR	0,876	1,096	0,345	3,485
Abstrich: positiver Keimnachweis	0,164	0,526	0,212	1,301
Hypothermie <36°C oder Fieber >38°C 24 h nach ECMO	0,197	1,829	0,730	4,583
Explantation postmortem	0,958	0,973	0,349	2,709
Leukozyten maximal unter ECMO	0,229	0,971	0,925	1,027
Leukozyten am Tag der ECMO-Explantation	0,055	0,942	0,886	1,001
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 1	0,214	0,953	0,884	1,028
CRP maximal unter ECMO	0,040*	0,957	0,917	0,998
CRP am Tag der ECMO-Explantation	0,830	1,006	0,952	1,063

3.3.2 Sepsis anhand klinischer Diagnosekriterien

Im Gegensatz zur mikrobiologischen Diagnose zeigte sich eine erwartete signifikante Korrelation einer Hypo- und Hyperthermie und der klinischen Diagnose einer Sepsis, aufgrund deren Zugehörigkeit zu den SIRS-Kriterien ($p=0,001$). Ähnlich verhält es sich mit dem SAPS II-Score. Auch dieser zeigt eine signifikante Korrelation mit der klinischen Diagnosestellung einer Sepsis ($p=0,028$).

Im Gegensatz zu den mikrobiologischen Ergebnissen zeigt sich in der Regressionsanalyse eine hochsignifikante Korrelation zwischen der klinisch diagnostizierten Sepsis und der ECMO-Therapiedauer ($p<0,001$), während sich

bei der ICU-Verweildauer nur ein näherungsweise signifikanter Wert ergab (p=0,053).

Mit Blick auf die laborchemischen Parameter zur Diagnose einer Sepsis zeigte sich als einziger unabhängiger Prädiktor für eine klinisch diagnostizierte Sepsis in unserem Kollektiv die Leukozytenzahl.

Ein Keimnachweis an den Kanülen korrelierte nicht mit der Häufigkeit des Auftretens einer Sepsis.

Tabelle 25: Multivariate Regressionsanalyse der Risikofaktoren und Prädiktoren einer klinisch diagnostizierten Sepsis unter ECMO Therapie

„Sepsis klinisch“	p	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall für Hazard Ratio	
			obere	untere
Alter	0,815	1,003	0,980	1,026
Geschlecht (männlich/ weiblich)	0,542	0,794	0,379	1,655
SAPS II	0,028*	1,032	1,003	1,061
durchschnittliche ICU-Therapiedauer	0,053	1,019	1,000	1,038
durchschnittliche ECMO-Therapiedauer	0,000**	01,126	1,061	1,195
Therapiegrund Infektion	0,463	1,320	0,628	2,774
vv-ECMO/ va-ECMO/ PECLA	0,632	0,500	0,029	8,560
ECMO Anlage unter CPR	0,558	1,429	0,433	4,708
Abstrich: positiver Keimnachweis	0,909	0,956	0,442	2,066
Hypothermie <36°C oder Fieber >38°C 24 h nach ECMO	0,011*	0,348	0,154	0,782
Keimnachweis an ECMO-Kanüle	0,636	0,835	0,395	1,764
Mikrobiologisch Sepsis	0,648	1,267	0,459	3,494
Leukozyten maximal unter ECMO	0,010*	1,051	1,012	1,091
Leukozyten am Tag der ECMO-Explantation	0,007*	1,061	1,016	1,109
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 1	0,005*	1,077	1,022	1,135
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 2	0,003*	1,086	1,028	1,146
Leukozyten nach ECMO-Explantation Tag 3	0,042*	1,063	1,002	1,127
CRP maximal unter ECMO	0,189	1,024	0,989	1,060
CRP am Tag der ECMO-Explantation	0,634	1,010	0,969	1,053

4. Diskussion

4.1. Blutstrominfektionen unter ECMO-Therapie

Die Datenlage zu Infektionen unter extrakorporaler Zirkulation ist zum aktuellen Zeitpunkt weiterhin spärlich, und die berichteten Infektionsraten variieren massiv. Aufgrund der multiplen Eintrittspforten, des Schweregrades der zugrundeliegenden Erkrankung und einer evtl. bestehenden dauerhaften Immunsuppression sind Infektionen neben Blutungen eine der Hauptkomplikationen der extrakorporalen Verfahren. Die Definition einer ECMO-assoziierten Blutstrominfektion an sich ist jedoch extrem schwierig. Analog der Problematik bei zentral-venösen Kathetern ist es oftmals kaum möglich, zwischen einer Kolonisation und einer Infektion zu unterscheiden, wenn auf dem Katheter nach Extraktion pathogene Keime nachgewiesen wurden.

Zahlen zur Infektion und vor allem zur ECMO-assoziierten Blutstrominfektion variieren sehr stark.

Die größte Untersuchung von Infektionen unter ECMO-Therapie erfolgte durch Bizarro et al. 2011. Insgesamt wurden 20.741 Therapieverfahren aus den Daten des ELSO Registers untersucht. Die Gesamtzahl der Infektionen lag bei 20,9% (30,6 Fälle pro 1000 ECMO-Tage) (9).

Betrachtet man im Vergleich dazu die Daten aller nosokomialen Infektionen auf deutschen Intensivstationen anhand der KISS-Datenbank im Zeitraum 2010 - 2014 (0,48% der Patienten; 0,61 Fälle pro 1000 Behandlungstage), so treten nosokomiale Infektionen bei kritisch kranken Patienten unter extrakorporaler Zirkulation mehr als 40-mal häufiger auf als alle nosokomialen Infektionen auf den Intensivstationen (43).

Die Datenlage speziell zur Septikämie unter ECMO-Therapie ist noch spärlicher. Burket et al. untersuchten retrospektiv 79 Erwachsene, die zwischen 1985 und 1995 für mehr als 3 Tage mit einer ECMO therapiert wurden. Die Entnahme von mikrobiologischen Proben sowie die Durchführung einer

antibiotischen Therapie oblag dem diensthabenden Arzt. Die Definition einer Sepsis erfolgte nach CDC-Kriterien. Bei insgesamt 32 Patienten konnten 46 nosokomiale Infektionen nachgewiesen werden, 15 davon waren primäre Septikämien (18,8 Fälle pro 1000 ECMO Tage) (16).

Aubron et al. berichteten Daten von 146 Patienten, die zwischen 2005 und 2011 mit einer extrakorporalen Zirkulation für mehr als 48 Stunden versorgt waren. Das Kollektiv bestand hauptsächlich aus postoperativen Patienten unter ECLS-Therapie. Bei 36 dieser Patienten traten nosokomiale Infektionen auf. Mit 24 Fällen waren Blutstrominfektionen die häufigste Entität (15,7 Fälle pro 1000 ECMO-Tage) (4).

Die Daten von 334 Patienten, die von 1996 bis 2007 mit einer ECMO therapiert wurden, wurden von der Arbeitsgruppe um Sun et al. 2010 analysiert. 80% der durchgeführten Verfahren waren venoarteriell (va-ECMO). In 38 Fällen wurde anhand von Blutkulturen die Diagnose einer ECMO-assoziierten Blutstrominfektion gestellt. Mit einer Infektionsrate von 14,9 Episoden pro 1000 ECMO-Tage war die Infektionsrate ähnlich zu den Ergebnissen von Aubron et al (94).

Schmidt et al untersuchten 2012 bei 220 Patienten mit va-ECMO für mehr als 48 Stunden das Auftreten nosokomialer Infektionen. 47 Blutstrominfektionen wurden diagnostiziert (16 Fälle pro 1000 ECMO-Tage). In dieser Arbeit erfolgte eine weiterführende Diagnostik bezüglich des primären Fokus. Die Diagnose einer Kanüleninfektion wurde durch lokale Infektionszeichen an der Einstichstelle und positivem Keimnachweis im Feinnadelaspirat gestellt. In nur 21 Fällen (7,8 Episoden pro 1000 ECMO-Tage) konnte mit dieser Methode eine Kanülenbesiedlung diagnostiziert werden, in 5 Fällen im Rahmen der Diagnose einer Sepsis (86).

Die Schwierigkeit bei dieser Studie liegt vor allem darin, dass die Einstichstelle der ECMO Kanülen bis zu 50cm vom zentral platzierten Ende entfernt ist. Ob

eine Infektion an der Einstichstelle tatsächlich eine Kanüleninfektion vorhersagen kann, ist fraglich.

Die einzige Analyse, die ebenfalls ECMO-Kanülenspitzen mikrobiologisch untersuchte, stammt von der Arbeitsgruppe von Kim et al.. Bei einem Kollektiv von 126 Patienten wurden die Kanülenspitzen von 47 Patienten nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation mikrobiologisch untersucht. Eingeschlossen wurden nur Patienten die länger als 48 Stunden mit einem extrakorporalen Ersatzverfahren behandelt wurden. Eine Blutstrominfektion wurde definiert als positiver Keimnachweis in einer oder mehreren Blutkulturen unter extrakorporaler Zirkulation. Es ergab sich eine ECMO-assoziierte Sepsisrate von 22,6 pro 1000 ECMO-Therapietagen (42).

Vergleicht man die Daten dieser Studien mit unseren mikrobiologischen Daten ergeben sich keine signifikanten Unterschiede der Infektionsraten, trotz anderer Diagnosekriterien. Unsere Infektionsrate mit 20,2 Fällen pro 1000 ECMO-Tage und 17,5 Fällen pro 1000 ECMO-Tage bei den Patienten, die länger als 48 Stunden therapiert wurden, ist vergleichbar mit den Referenzarbeiten.

Anhand unserer modifizierten SIRS-Kriterien konnten wir zeigen, dass die Diagnose Sepsis deutlich häufiger in Betracht gezogen wurde und eine entsprechende antimikrobielle Therapie eingeleitet wurde. Bei einer Infektionsrate von 38 Fällen pro 1000 ECMO-Therapietage ist die klinisch ermittelte Sepsisrate deutlich höher als im Vergleich zu den Erregernachweigestützten Untersuchungen.

Möglicherweise ist dieser Sachverhalt auch durch unser spezielles Patientenkollektiv mit einem hohen Anteil von Infektionserkrankungen, sowie vielen Patienten mit immunsuppressiver Therapie beeinflusst. Trotzdem bleibt die Frage wie gut die mikrobiologischen Untersuchungen das klinische Bild erfassen, da die ECMO-Kanülen ausschließlich bei Therapiebeendigung untersucht wurden, eine Sepsis aber zu jedem Zeitpunkt auftreten kann.

Aufgrund der unterschiedlichen Diagnosekriterien ist der Vergleich von Erregerspektren mit anderen Arbeiten nur eingeschränkt möglich. Nach dem ELSO-Register waren *Candida* spp. mit ca. 15% die am häufigsten nachgewiesene Erreger von nosokomialen Infektionen unter ECMO-Therapie, gefolgt von *Pseudomonas aeruginosa* und *S. aureus*. CoNS traten nur mit einer Häufigkeit von ca. 6% auf. Im ELSO-Register werden keine Foki der Infektionen dokumentiert (9).

Betrachtet man ausschließlich Septikämien so wurde in der Arbeit von Schmidt et al. (s.o.) das größte Patientenkollektiv systematisch untersucht. Von 47 Blutstrominfektionen unter ECLS war *P. aeruginosa* (21%), gefolgt von *Enterococcus* spp. (15%), *E. coli* (13%) und *S. epidermidis* (10%) der am häufigsten nachgewiesene Erreger. Die Diagnosestellung erfolgte durch Nachweis der Erreger in Blutkulturen, außer bei CoNS, wo ein zweimaliger Nachweis notwendig war.(86) Ähnlich zeigte sich das Erregerspektrum bei Aubron et al. (s.o.) mit ebenfalls *Candida* spp. (37,5%) als häufigsten Erreger gefolgt von *Enterobacteriaceae* (25%) und *Enterococcus* spp. (20,8%) in der Blutkultur (4).

Die beiden Arbeitsgruppen aus dem asiatischen Raum berichteten in ihrem Erregerspektrum einen hohen Anteil multiresistenter Keime. In der Arbeit von Kim et al. wurde bei allen 13 Patienten mit Sepsis von insgesamt 47 untersuchten Patienten ein multiresistenter Erreger nachgewiesen. Häufigster nachgewiesener Erreger war *A. baumannii* (38%), gefolgt von *E. faecium* (23%) und *Candida tropicalis* (2%) (42). Sun et al. fanden *S. maltophilia* (16,7%) als häufigsten Erreger gefolgt von *Candida* spp. (14,6%) und *P. aeruginosa* (12,5%). Grampositive Erreger waren deutlich seltener verglichen mit den Arbeiten von Bizarro, Schmidt und Kim und machten nur einen Anteil von 16,7% der nachgewiesenen Keime aus (94).

Bei unseren 24 Patienten mit Kanülen-assoziiierter Septikämie waren CoNS die häufigsten Erreger (45,8%), gefolgt von *E. faecium* (29,2%) und *S. maltophilia* (12,5%). Deutlich seltener wurden Hefepilze als Erreger diagnostiziert.

Burket et al. hatten mit 26,7% ebenfalls, wie in unserer Arbeit, CoNS als häufigsten Erreger von Blutstrominfektionen in ihrem Kollektiv nachgewiesen (16).

Im Gegensatz zu den anderen Studien, die eine Sepsis unter ECMO-Therapie durch Nachweis eines Keimes in einer Blutkultur definierten, war unsere primäre Fragestellung den Verdacht auf eine Beteiligung des ECMO-Systems an der Sepsis aufzuklären. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kontaminationen bei der Extraktion ist trotz des geforderten doppelten Erregernachweises (beide Kanülen, Kanüle und Blutkultur, Kanüle und zentralvenöser Katheter) nicht sicher auszuschließen. Betrachtet man im Vergleich zu unseren Ergebnissen die Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) für ZVK-assoziierte Septikämien auf deutschen Intensivstationen im Zeitraum 2011-2016 zeigt sich ein ähnliches Erregerspektrum (CoNS 32,9%, *Enterococcus* spp. 20,6%, *S. aureus* 14,7%) wie bei unseren Patienten (43).

Bei Schmidt et al. wurde zur Diagnosestellung einer Sepsis durch koagulasenegative Staphylokokken der zweimalige Erregernachweis in Blutkulturen gefordert. Eine Unterschätzung der Infektionen bei fehlender Angabe zur Anzahl der entnommenen Proben ist möglich.

4.2. Prädiktoren und Risikofaktoren für Septikämien unter ECMO

4.2.1 Alter und Geschlechtsverteilung

Das Durchschnittsalter unseres Kollektivs betrug 53,1 Jahre, die jüngste eingeschlossene Patientin war 16 Jahre alt, der älteste Patient 85 Jahre. 2/3 der behandelten Patienten waren männlich, 1/3 weiblich. Kim et al. berichteten bei ihren 47 Patienten das gleiche Durchschnittsalter. In deren Analyse lag das Durchschnittsalter in der Gruppe mit Sepsis signifikant höher als in der Gruppe ohne Infektion (60,2 Jahre im Vergleich zu 50,4 Jahre) (42).

In unserer Arbeit konnten wir keinen Einfluss des Alters auf die Entstehung einer Kanülen-assoziierten Sepsis finden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass der Anteil von kardialen Unterstützungssystemen im untersuchten Kollektiv von Kim et al. mit fast 50% deutlich höher war als in Unserem (38%). In unserem Kollektiv hingegen fanden sich mehrere junge Patienten z.B. mit hämatoonkologischen Grunderkrankungen.

Auch die anderen oben genannten Arbeiten konnten keinen Einfluss des Alters bei Therapiebeginn auf die Entwicklung einer Sepsis unter ECMO-Therapie nachweisen (4) (16) (86) (94).

Alle Studien zeigten einen höheren Anteil an Männern, die mit einer ECMO therapiert wurden. Das Geschlecht hatte jedoch in keiner Studie einen Einfluss auf die Entstehung einer Infektion unter extrakorporaler Membranoxygenierung (4) (16) (42) (86) (94).

4.2.2 Intensivmedizinische Scores und Laborparameter

In allen Arbeiten wurden verschiedene intensivmedizinische Scores zur Beurteilung der Erkrankungsschwere und damit einhergehend der Mortalitätswahrscheinlichkeit ermittelt. In den meisten Studien wurde der APACHE II-Score, ähnlich dem SAPS II-Score genutzt. Der Erfassungszeitpunkt des Wertes war in den meisten Studien vor Beginn der ECMO-Therapie. Die ermittelten Werte lagen zwischen 16,7 und 19,9, entsprechend einem geschätzten Letalitätsrisiko von ca. 25%. Zusammengefasst konnte keine der Studien zeigen, dass die Krankheitschwere bei Aufnahme auf die Intensivstation nachfolgend einen Einfluss auf die Entstehung einer Sepsis unter extrakorporaler Zirkulation hatte (16) (42) (94).

Schmidt et al. untersuchten als einzige Arbeitsgruppe den SAPS II-Score bei Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation, auch hier ohne Hinweise auf eine Assoziation zur Infektionsentstehung ($60,4 \pm 19,1$ bei Patienten ohne Infektion bzw. $61,3 \pm 20,4$ mit späterem Infektnachweis) (86).

Die Bestimmung des SAPS-II-Wertes erfolgte in unserer Arbeit während der ECMO-Therapie. Der maximale SAPS-II-Wert lag in unserem Patientenkollektiv bei 83 ± 14 Punkten und damit signifikant höher als in der Studie von Schmidt.

Bei denjenigen Patienten, bei denen wir nach klinischen Kriterien eine Sepsis vermuteten und eine dementsprechende Therapie eingeleitet wurde, lag der Score-Wert mit im Durchschnitt fünf Punkten signifikant höher als bei Patienten ohne Sepsis. Dies ist sicherlich dadurch zu begründen, dass die in den SAPS-II-Score eingehenden Faktoren auch Grundlage für die klinische Diagnosestellung eines SIRS bzw. einer Sepsis sind (z.B. Hypotonie).

Der SAPS-II-Score zeigte in unserem Kollektiv jedoch keinen Unterschied zwischen Patienten mit einer mikrobiologisch nachgewiesenen Septikämie und denen ohne Infektionsnachweis.

Aubron et al. erhoben zusätzlich den SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment) bei Beginn der ECMO-Therapie. Es stellte sich heraus, dass die Patienten mit initial hohem Score-Wert im Verlauf häufiger eine Sepsis entwickelten (4). Sowohl Kim et al. als auch Schmidt et al. konnten keine Korrelation des SOFA-Scores vor ECMO-Therapie mit der Entwicklung einer Sepsis feststellen (42) (86).

Wir konnten in unserer Studie keinen laborchemischen Infektparameter identifizieren, der Hinweise auf das Vorliegen einer Kanülen-assoziierten Sepsis gab. Ein Problem dabei könnte sein, dass der genaue Zeitpunkt des Beginns der Sepsis schwer zu ermitteln ist, da sich die Diagnosestellung auf den mikrobiologischen Nachweis an der Kanüle nach Beendigung der ECMO-Therapie bezieht. Weiterhin war bei fast $\frac{3}{4}$ unseres Kollektivs eine infektiologische Grunderkrankung ursächlich für die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie mit entsprechenden laborchemischen Veränderungen.

In unserem Kollektiv zeigte sich zu allen Beobachtungszeitpunkten eine Erhöhung der Leukozytenzahlen und des C-reaktiven Proteins. Zwischen Patienten mit einer Kanülen-assoziierten Sepsis und Patienten ohne Keimnachweis an den Kanülen konnten wir keine relevanten Unterschiede der Infektionsmarker feststellen. Erfolgte die Diagnose anhand klinischer Kriterien, so zeigte sich ein signifikanter Unterschied der maximalen Leukozytenzahl während der ECMO-Therapie. Da die Leukozytenzahl eines der Diagnosekriterien eines SIRS ist, war dieser Zusammenhang zu erwarten.

Auch Burket et al. betrachteten die Leukozytenzahl während der ECMO-Therapie. Patienten mit Blutstrominfektion hatten in 86% der Fälle eine Leukozytose über 10 Tsd. Zellen / μ l, aber nur bei 28% der Sepsispatienten zeigte sich eine Veränderung der Leukozytenzahl bei Diagnosestellung der Sepsis im Vergleich zu den Behandlungstagen zuvor (16).

Zusammengefasst ist ein eindeutiger Zusammenhang zwischen klinischen Scores und laborchemischen Parametern und dem Auftreten einer ECMO

assoziierten Blutstrominfektion weder in unserer noch in den vorangegangenen Studien möglich.

4.2.3 ECMO-Verfahren, Therapiedauer und Infektionsraten

In unserer Arbeit untersuchten wir ausschließlich Patienten, die aufgrund internistischer Erkrankungen mit einer ECMO therapiert wurden. Patienten mit einer traumatologischen Ursache eines Organversagens oder Patienten nach Herz- oder Lungenoperationen wurden in unserer Arbeit nicht erfasst. Der Anteil an venovenösen Therapieverfahren war in unserem Kollektiv mit fast 60% höher als in allen anderen Untersuchungen. Es zeigte sich bei Patienten mit mikrobiologisch gestellter Sepsis-Diagnose kein Zusammenhang zwischen Art des extrakorporalen Verfahrens und Therapiedauer mit dem Auftreten einer Kanülen-assoziierten BSI.

Kim et al. mit einem vv-ECMO-Anteil von 53% am Kollektiv konnten, wie in unserem Kollektiv, keine Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Blutstrominfektionen in Abhängigkeit vom gewählten Verfahren nachweisen. Jedoch zeigte sich, dass Patienten mit einer Blutstrominfektion signifikant länger therapiert wurden, als Patienten ohne Infektion (17,9 Tage im Vergleich zu 10,0 Tagen) (42).

Auch in den anderen Arbeiten konnte eine Korrelation zwischen Therapiedauer und Auftreten einer Blutstrominfektion nachgewiesen werden (4) (16) (86).

Betrachtet man unsere 44 Patienten mit Diagnosestellung einer Sepsis nach klinischen Kriterien, so zeigt sich hier ebenfalls keine Korrelation mit dem gewählten Verfahren, aber ebenfalls eine hoch signifikante Korrelation zwischen der ECMO-Therapiedauer und der Diagnosestellung einer Sepsis.

Einzig in der Untersuchung von Sun et al. mit einem Anteil von 17% vv-ECMO-Verfahren am Gesamtkollektiv ergab sich in der multivariaten Analyse ein

höheres Risiko für eine Infektion während der Durchführung einer vv-ECMO ($p=0,050$) verglichen mit dem ECLS. Im Gegensatz zu allen anderen Arbeiten erfolgte in dieser Studie eine systematische antibiotische Prophylaxe mit Ceftazidim und Vancomycin (94).

Das ELSO-Register wiederum zeigte die höchsten Raten für nosokomiale Infektionen während der Durchführung von va-ECMO-Verfahren, ohne dass die Unterschiede statistische Signifikanz erreichten. Zudem erfolgte keine Unterscheidung der Infektfoci (9).

Zusammenfassend zeigen sich in den genannten Studien ebenso wie in unserer Analyse keine Unterschiede zwischen dem Auftreten einer Blutstrominfektion bei den verschiedenen extrakorporalen Verfahren. Dabei sollte man nicht außer Acht lassen, dass bei vielen Patienten bereits eine antibiotische Therapie aufgrund der Vorerkrankung besteht, die möglicherweise einen Einfluss auf die Entstehung sekundärer infektiöser Komplikationen haben kann. Der größte Teil unserer Patienten, die mit einer vv-ECMO therapiert wurden, erhielten bereits aufgrund der schweren Pneumonie eine antibiotische Therapie im Gegensatz zu Patienten, die aufgrund eines kardiogenen Schockes mittels ECLS therapiert wurden.

Die aktuelle Datenlage deutet darauf hin, dass nicht das gewählte ECMO-Verfahren, sondern die Dauer der ECMO-Therapie ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung von sekundären Infektionen ist. Diese ist jedoch nicht mit mehr Keimnachweisen an Kanülen und nicht mit einer höheren Rate an Kanülen-assoziierten Septikämien assoziiert.

4.2.4 Keimnachweise an den ECMO-Kanülen und Co-Faktoren

Unseres Wissens nach ist unsere Arbeit bisher die einzige, die systematisch ECMO-Kanülenbesiedlungen erfasste. An 88 Kanülen (26,3%) konnte nach Beendigung der ECMO-Therapie ein Keimnachweis erbracht werden. Am häufigsten wurden Keime bei Kanülierung über die Femoralgefäße nachgewiesen. Es ergab sich eine signifikant geringere Kolonisationsrate bei Kanülierung der subclavialen Gefäße, aber im Vergleich zu den anderen untersuchten Punktionsorten (femoral n=224, jugulär n=100) war die Kanülenzahl mit insgesamt 8 untersuchten Exemplaren jedoch deutlich geringer.

Aktuell gibt es nur zwei Arbeiten, die neben einer Septikämie während der ECMO-Therapie, einen Keimnachweis an ECMO-Kanülen untersuchten. Schmidt et al. führten bei Patienten unter va-ECMO-Therapie bei lokalen Infektionszeichen der Kanülen im Bereich der Einstichstelle Feinnadelpunktionen zur Gewinnung mikrobiologischen Materials durch. Bei insgesamt 21 Patienten konnten hieraus Erreger nachgewiesen werden. Die Lokalisation der infizierten Kanülen wurde dabei nicht erfasst. Häufigster Erreger war *E. coli* (24%) gefolgt von *Enterococcus* spp. (19%) und *S. epidermidis* (19%). In 3 Fällen wurde mehr als ein Keim nachgewiesen (86).

Kim et al. untersuchten von 2012 bis 2014 die ECMO-Kanülen von 47 Patienten. 13 Patienten entwickelten eine Sepsis während der ECMO-Therapie. Bei 6 Patienten mit Sepsis und 3 Patienten ohne Sepsis konnte ein Keimnachweis an einer der ECMO-Kanüle erbracht werden. Dementsprechend wurden bei Patienten mit Sepsis signifikant häufiger Keime an den ECMO-Kanülen nachgewiesen. Die Lokalisation der infizierten Kanüle wurde auch in dieser Arbeit nicht erfasst. Häufigster Erreger war *A. baumannii* (55,6%), gefolgt von *C. tropicalis* (22,2%), *E. faecium* (11,1%) und *S. aureus* (11,1%) (42).

Unser Kollektiv zeigte eine deutlich höhere Kolonisation von ECMO-Kanülen (34,9%) im Vergleich zur Untersuchung von Kim et al (19%) und Schmidt et al (8,8%). Eine Begründung kann sein, dass in unserer Analyse sämtliche

Kanülen aller Patienten untersucht wurden, Schmidt et al. führten nur Untersuchungen bei lokalen Infektionszeichen durch. Bei Kim et al. wurden von 131 Patienten unter ECMO-Therapie nur Kanülen von 47 Patienten untersucht, so dass möglicherweise eine Beeinflussung der Ergebnisse stattgefunden hat. Diese Selektion kann möglicherweise begründen, dass Kim et al. eine erhöhte Rate an Keimnachweisen an Kanülen bei Patienten mit einer Sepsis feststellen konnten. In unserer Analyse war dieses Ergebnis nicht reproduzierbar.

Art des ECMO-Verfahrens, die Therapiedauer und ICU-Aufenthaltsdauer unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne Keimnachweis an den Kanülen. Unter antibiotischer Therapie wurden in unserem Kollektiv signifikant seltener Keime nachgewiesen als ohne Antibiose. In der Untersuchung von Kim et al. zeigten sich ebenfalls signifikant häufigere Keimnachweise als bei Patienten ohne Antibiose. Therapiedauer und Infektparameter unterschieden sich ebenso wie in unserem Kollektiv nicht (42).

In unserer Studie wurden auch ECMO-Kanülen von Verfahren mit weniger als 48h Laufzeit eingeschlossen. Wir fanden eine hohe Rate an CoNS-Nachweisen besonders bei Patienten mit kurzer ECMO-Therapiedauer, z.B. nach Reanimation.

ECMO-Laufzeiten < 48h wurden in anderen Untersuchungen bisher nicht erfasst, da die Definition einer nosokomialen Infektionen bei einer Krankenhausdauer >48h beginnt. Unsere Ergebnisse mit einer erhöhten Keimnachweisrate gerade bei diesen Patienten und bei schwierigen Implantationsbedingungen (z.B. Reanimation) sind ein Indiz dafür, dass gerade die Implantation der ECMO zu einer Einbringung der Keime ins Gefäßsystem führen kann.

Wir konnten keinen zeitlichen Zusammenhang zwischen einer Kolonisation der ECMO-Kanülen und der Therapiedauer feststellen, aber Patienten mit einer infektiösen Grunderkrankung, die zumeist bereits vor ECMO-Therapie eine antibiotische Therapie z.B. aufgrund einer schweren Pneumonie erhielten, zeigten signifikant seltener Keimnachweise an den ECMO-Kanülen ($p=0,002$).

Ein weiteres Indiz für die Bedeutung einer antibiotischen Therapie ist, dass die Patienten, die unter Reanimation eine ECMO erhielten, dementsprechend aufgrund ihrer Grunderkrankung signifikant seltener antibiotisch behandelt wurden ($p < 0,001$), signifikant häufiger Keimnachweise mit CoNS an den ECMO-Kanülen hatten ($p = 0,001$).

Die Bedeutung der Kolonisation der ECMO-Kanülen für die Entstehung von Infektionen bleibt ungeklärt. Bei Patienten, die nicht von der ECMO geweant werden konnten, also eine postmortale Entnahme der Kanülen erfolgte, wurden signifikant häufiger pathogene Erreger nachgewiesen. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einem Keimnachweis an der Kanüle und der Letalität konnten wir jedoch nicht nachweisen. Eine antibiotische Therapie bzw. Prophylaxe könnte möglicherweise eine Kolonisation der Kanülen, besonders bei schwierigen Anlageverhältnissen reduzieren.

4.3 Outcome

Bizarro et al. zeigten mit ihrer Analyse des ELSO-Registers, dass eine sekundäre Infektion während der ECMO-Therapie sowohl im neonatologischen Bereich als auch in der Pädiatrie mit einer erhöhten Letalität einhergeht. Für Erwachsene konnte überraschenderweise kein Einfluss auf die Letalität nachgewiesen werden (9).

Die Arbeitsgruppen um Aubron et al. und Schmidt et al. beobachteten in ihrem Kollektiv bei Patienten mit einer sekundären Infektion während der ECMO-Therapie eine Verlängerung der Therapiedauer auf der Intensivstation und eine längere Krankenhausverweildauer im Vergleich zu Patienten ohne Infektionsnachweis jedoch keinen Einfluss auf das Überleben. Die Gesamtmortalität lag in den Studien bei 34,2% bzw. 62% (4) (86).

Kim et al. zeigten einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Nachweis einer Sepsis während der ECMO-Therapie und der Letalität. Von 13

Patienten in der BSI-Gruppe mit einem APACHE-II-Score von 19,9 zu Therapiebeginn überlebte nur ein Patient den Krankenhausaufenthalt (7,7%) im Gegensatz zu einer Überlebensrate von 82,4% im Kollektiv ohne Sepsis (42). Kritisch muss hierbei die geringe Fallzahl der Studie und der hohe Anteil an ausgeschlossenen Patienten gesehen werden. Zudem kann die hohe Rate der multiresistenten Erreger bei Patienten mit BSI einen Einfluss auf die Mortalität gehabt haben.

Im Gegensatz zu den genannten Studien konnten Sun et al. bei einer Mortalitätsrate von 68,3% keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Nachweis einer Infektion und ohne Infektion zeigen. 30 von 64 Patienten mit Diagnose einer Sepsis verstarben während der intensivmedizinischen Therapie (94).

97 Patienten (59,1%) unseres Kollektivs sind während des Intensivaufenthaltes verstorben. Die Raten sind vergleichbar zu den Mortalitätsraten von Sun und Schmidt. Die Gesamtmortalität ist bei Bizarro im Vergleich niedriger (43,4%), sicherlich auch aufgrund der geringeren Mortalität pädiatrischer ECMO-Patienten.

Unsere Analyse zeigte, dass 54,2% mit einer Kanülen-assoziierten Sepsis (mikrobiologische Diagnose) und 61,9 % der Patienten mit klinischer Diagnosestellung im Therapieverlauf verstorben sind. Eine mikrobiologisch gestellte Sepsisdiagnose ging nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Auch in der klinischen Diagnosegruppe ergab sich knapp ($p=0,063$) keine Signifikanz bezüglich der Mortalität gegenüber Patienten ohne Infektion. Jedoch muss hier bemerkt werden, dass tendentiell mehr Patienten mit einem klinisch diagnostizierten SIRS/Sepsis verstorben sind.

Mit Blick auf unser spezielles Patientenkollektiv mit einem hohen Anteil von Patienten (65,7%) mit bereits vorbestehender schwerer Infektion mit septischen Komplikationen muss davon ausgegangen werden, dass die Grunderkrankung diese Ergebnisse massgeblich beeinflusst. Alleine 13 Patienten verstarben

aufgrund septischer Komplikationen binnen von 48 Stunden nach ECMO-Start und gingen somit in die Statistik zur klinischen Sepsisdiagnose nicht ein.

Der Einfluss einer Kanülen-assoziierten Sepsis auf die Letalität ist daher noch nicht abschließend geklärt. Lediglich eine Untersuchung zeigt eine Korrelation von Septikämien während der ECMO-Therapie und einer erhöhten Mortalität bei teilweise jedoch sehr heterogenen Diagnosekriterien in den Untersuchungen. Eine sichere Aussage zu dem Thema ist alleine aufgrund der schwierigen Diagnosestellung nicht möglich. Trotz unserer strengen Diagnosekriterien, ist eine Unterschätzung der Bedeutung von septischen Komplikationen auf die Mortalität nicht auszuschließen.

4.4 Einschränkungen/ Methodische Schwächen

Unsere Studie hat mehrere Limitationen. Zunächst handelt es sich um eine retrospektive Single-Center-Studie. Trotz des langen Beobachtungszeitraumes und der hohen Fallzahl in dem Zeitraum sind die Ergebnisse stark beeinflusst durch lokale mikrobiologische Gegebenheiten und interne Therapiekonzepte.

Für die Diagnostik der katheter-assoziierten Sepsis nach CDC/NNHS-Kriterien ist die Voraussetzung eine Kombination aus klinischen Infektionszeichen und Nachweis von Mikroorganismen in Blutkultur und an der Katheterspitze (79). Kanüleninfektionen bei extrakorporalen Verfahren sind bei dieser Definition explizit ausgeschlossen worden. Empfehlungen zur Diagnostik dieser speziellen Unterform der Blutstrominfektion gibt es bisher nicht.

Die Detektion von Infektionen während der ECMO-Therapie gestaltet sich außerordentlich schwierig, da klinische Zeichen einer Infektion wie Fieber, Tachykardie oder Erhöhung der Infektparameter durch die Grunderkrankung und die ECMO beeinflusst werden.

In vorangegangenen Untersuchungen erfolgte die Definition einer Sepsis über die Entnahme von Blutkulturen oder weiteren zentralvenösen Kathetern. Eine Aussage über eine mögliche Beteiligung der ECMO ist nicht möglich. Um diese Frage zu beantworten, erfolgte unsererseits eine systematische Analyse aller Kanülen nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation. Eine alleinige Untersuchung von Kathetern, bzw. in diesem Fall Kanülen zur Diagnosestellung birgt immer das Risiko, dass eine Kolonisation als Infektion fehlgedeutet wird. Um diesen Fehler zu reduzieren, war in unserem Kollektiv ein zusätzlicher Nachweis des gleichen Erregers an der zweiten Kanüle, in einer Blutkultur oder einem weiteren zentralvenösen Katheter zur Diagnosestellung erforderlich. Trotzdem ist eine Überschätzung von Septikämien und Kolonisationen durch Kontaminationen oder Fehlinterpretationen der mikrobiologischen Ergebnisse möglich.

In den meisten Studien wurde als Grundvoraussetzung für eine nosokomiale Infektion unter ECMO-Therapie eine Mindesttherapiedauer von 48 Stunden vorausgesetzt. Wir entschieden uns gegen eine zeitliche Limitierung zur Diagnosestellung einer BSI nach mikrobiologischen Kriterien. Es gibt keinerlei Daten, die diesen Zeitraum begründen. Patienten, die mit einer ECMO therapiert werden, sind oft bereits 48 Stunden vor Beginn der Therapie hospitalisiert, so dass frühe Infektionen bei Beginn der ECMO-Therapie möglich sind. In unserer Arbeit erfolgte die Untersuchung aller Kanülen unabhängig von der Therapiedauer.

Besonders bei Patienten, die unter 48 Stunden therapiert wurden, und eine Anlage einer va-ECMO unter Reanimation erhielten, konnten häufig Besiedlungen der Kanülen nachgewiesen werden, deren Bedeutung zukünftig geklärt werden muss. Hierbei kann es sich neben einer Kolonisation sowohl um eine Kontamination bei Anlage oder bei Entfernung des Systems handeln. Möglicherweise ist eine Keimverschleppung besonders bei Punktion der Leistengefäße unter kardiopulmonaler Kompression ein Mechanismus zur Entstehung einer Sepsis im Verlauf.

Auf der anderen Seite erfolgte bei Patienten bei klinischer Verschlechterung während der ECMO-Therapie und Verdacht auf eine Superinfektion eine kalkulierte Anpassung der antibiotischen Therapie. Die Entfernung der ECMO-Kanülen erfolgte aber erst am Ende der Therapie bei Stabilisierung des Patienten oder ggf. nach dem Versterben, so dass möglicherweise Infektionen aufgrund der antibiotischen Therapie nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Auch die hohe Zahl an positiven Blutkulturen in der Gruppe der Patienten ohne Keimnachweis an den ECMO-Kanülen lässt eine Unterschätzung der Häufigkeit von Septikämien vermuten. Eine sichere Unterscheidung zwischen Kontamination, Kolonisation und Infektion ist ohne weiteres aktuell nicht möglich.

Im Vergleich zu anderen Arbeiten zeigt sich in unserem Kollektiv eine sehr hohe Rate an klinisch diagnostizierten „Sepsiserkrankungen“. Ein großer Teil unseres Kollektivs litt bereits an einer Infektionserkrankung vor Beginn der ECMO-Therapie. Der Hauptteil der Patienten war lebensbedrohlich erkrankt, so dass ein extrakorporales Verfahren die einzige therapeutische Option für die Patienten war. Der Großteil der Patienten hatte bei Einleitung der Therapie bereits ein SIRS. Bei der Analyse der Daten zeigte sich, dass viele Patienten während der ECMO-Therapie plötzliche Anstiege der Infektparameter hatten, erneutes Fieber entwickelten, hämodynamisch instabil wurden und eine Umsetzung der antibiotischen Therapie bei Verdacht auf ein septisches Geschehen erhielten. Entnommene mikrobiologische Kulturen erbrachten häufig keinen Erregernachweis. Ein Warten auf mikrobiologische Ergebnisse bis zum Beginn der antibiotischen Therapie war aufgrund der Erkrankungsschwere nicht möglich. In unserer Arbeit erfolgte daher die Anpassung der Diagnosekriterien an das klinische Handeln des Arztes auf der Intensivstation. Auch hier ist eine Fehleinschätzung der Parameter des Patienten und damit eine Beeinflussung unserer Messwerte möglich.

Zuletzt kann es zu einer Beeinflussung unserer statistischen Ergebnisse, besonders bei der Risikostratifizierung für Septikämien anhand der multivariaten Analyse gekommen sein, durch Parameter, die in unserer Arbeit nicht gesondert erfasst wurden. Parameter, wie z.B. der Effekt einer Beatmungstherapie, Nierenersatzverfahren, parenterale Ernährung oder Bluttransfusionen wurden in unserer Arbeit ebenfalls nicht erfasst.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist unseren Wissens die erste systematische Untersuchung von ECMO-Kanülenbesiedlungen, Kanülen-assoziierten Septikämien sowie deren Risikofaktoren und Prädiktoren bei einem Patientenkollektiv aus kritisch kranken internistischen Intensivpatienten. Ziel unserer Arbeit war, epidemiologische und mikrobiologische Daten über die Häufigkeit und das Erregerspektrum dieser speziellen Form der Infektion zu erlangen, sowie daraus folgend Risikofaktoren und Prädiktoren zu ermitteln.

Analysiert wurden die Daten von 164 Patienten im Alter von 16 bis 85 Jahren, die zwischen 2013 und 2016 auf den internistischen Intensivstationen der Universitätsklinik Münster mit einer ECMO behandelt wurden. Eine Kanülen-assoziierte Sepsis wurde bei 24 von 169 extrakorporalen Verfahren (14,2%) nachgewiesen. Die Infektionsrate lag bei 20,0 Fällen pro 1000 ECMO-Therapietage. Häufigster Erreger waren koagulasenegative Staphylokokken (45,8%), gefolgt von *Enterococcus faecium* (29,2%) und *Stenotrophomonas maltophilia* (12,5%). Risikofaktoren und Prädiktoren für eine mikrobiologisch nachgewiesene Kanülen-assoziierte Septikämie unter ECMO Therapie konnten wir nicht identifizieren. Einzig der maximale CRP-Wert während der Therapie zeigte in der multivariaten Analyse eine Korrelation mit dem Auftreten der Kanülen-assoziierten Sepsis.

Während der ECMO Therapie wurde bei 44 Verfahren eine Sepsis nach klinischen Kriterien diagnostiziert, entsprechend einer Infektionsrate von 38,0 Fällen pro 1000 ECMO-Therapietage. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich der maximale SAPS II-Wert unter Therapie, das Auftreten einer Hypo- oder Hyperthermie, sowie die Dauer der ECMO-Therapie, als Indikatoren für das Auftreten einer Sepsis. Ein isolierter Keimnachweis an ECMO-Kanülen korrelierte in unserer Analyse nicht mit einer klinisch diagnostizierten Sepsis.

Eine unter extrakorporaler Zirkulation auftretende Sepsis, sowohl nach klinischen Kriterien ($p=0,065$), als auch der mikrobiologische Nachweis einer

Kanülen-assoziierten Sepsis ($p=0,638$) hatte in unserer Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf die Letalität der Patienten.

Fokus weiterer Untersuchungen sollte die Erstellung einheitlicher diagnostischer Kriterien für die Blutstrom- und Kanüleninfektionen unter ECMO-Therapie sein. Aufgrund der laufenden extrakorporalen Zirkulation und der Grunderkrankung sind sowohl die Kriterien nach CDC/ HICPAC als auch die Kriterien der Sepsis der ACCP/SCCM bei den oft multimorbiden Patienten eingeschränkt aussagekräftig.

Zusätzlich erscheint die Erstellung eines Registers zur Quantifizierung der Infektionen nach einheitlichen Kriterien sinnvoll, um Infektionsraten und Veränderungen im Erregerspektrum dokumentieren zu können und ggf. Unterschiede zu einem Kollektiv mit z.B. postoperativen Patienten aufzudecken.

Unsere Analysen zeigten, dass bei Patienten, die nicht von der ECMO geweannt werden konnten, dementsprechend bei postmortaler Untersuchung der ECMO-Kanülen, vermehrt Keime nachgewiesen werden konnten, besonders auch bei Patienten mit kurzer ECMO-Therapiedauer nach schwierigen Implantationsbedingungen. Diese Ergebnisse sind ein Indiz dafür, dass gerade die Implantation der ECMO ein kritisches Ereignis ist, mit Einbringung der Keime ins Gefäßsystem und daraus mögliche relevante Infektionen entstehen können.

Eine antibiotische Prophylaxe zur Reduktion von Kolonisationen zum Zeitpunkt des Beginns einer ECMO-Therapie könnte ein therapeutischer Ansatz und eine Fragestellung für weitere prospektive Arbeiten sein. Die aktuellen Leitlinien empfehlen jedoch bisher keinen routinemässigen Einsatz einer antibiotischen Prophylaxe. Zur Klärung dieser Frage müssen prospektiv randomisierte Studien erfolgen.

6 Verzeichnis der Tabellen, Abbildungen und Abkürzungen

6.1 Tabellen

Tabelle 1: Definition der Katheter-assoziierten Infektionen nach CDC/HICPAC	17
Tabelle 2: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock entsprechend der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz (12)	19
Tabelle 3: Definition für nosokomiale Infektionen: Primäre Sepsis (CDC-Definition) ...	20
Tabelle 4: Klinische und mikrobiologische Diagnosekriterien für eine Kanülen- assoziierte Sepsis während und nach extrakorporaler Membranoxygenierung	45
Tabelle 5: Basiswerte der Gesamtpopulation unterteilt nach Verfahren	53
Tabelle 6: Keimnachweise an Kanülen unterteilt nach Punktionslokalisation	56
Tabelle 7: Erhobenen Infektmarker	62
Tabelle 8: Demographische, klinische und laborchemische Daten unterteilt nach Outcome	69
Tabelle 9: Aufteilung des Patientenkollektivs in Subgruppen und Anzahl der Patienten	70
Tabelle 10: Demographische und klinische Parameter der Patientengruppen „Kolonisation“ und „kein Keimnachweis“	73
Tabelle 11: Laborparameter der Subgruppen „Kolonisation“ und „Kein Keimnachweis“	74
Tabelle 12: Demographische und klinische Parameter der Patientengruppen „Sepsis mikrobiologisch“ und „kein Keimnachweis“	75
Tabelle 13: Laborparameter der Subgruppen „Sepsis mikrobiologisch“ und „Kein Keimnachweis“	76
Tabelle 14: Demographische und klinische Parameter der Patientensubgruppen „Sepsis CoNS“ und „Sepsis andere Erreger“	79
Tabelle 15: Laborparameter der Subgruppen „Sepsis CoNS“ und „Sepsis andere Erreger“	79

Tabelle 16: Demographische und klinische Parameter der Patientensubgruppen „Sepsis CoNS“ und „Kolonisation CoNS“	81
Tabelle 17: Laborparameter der Subgruppen „Sepsis CoNS" und „Kolonisation CoNS"	82
Tabelle 18: Demographische und klinische Parameter der Patientensubgruppen „Sepsis andere Erreger“ und „Kolonisation andere Erreger“	85
Tabelle 19: Laborparameter der Subgruppen „Sepsis andere Erreger" und „Kolonisation andere Erreger"	86
Tabelle 20: Demographische und klinische Parameter der Patientengruppen „Kolonisation CoNS“, „Kolonisation andere Erreger" und „Kolonisation CoNS+ andere Erreger"	88
Tabelle 21: Laborparameter der Subgruppen „Kolonisation CoNS“, „Kolonisation andere Erreger" und „Kolonisation CoNS+ andere Erreger"	89
Tabelle 22: Demographische und klinische Parameter der Patientensubgruppen „Sepsis mikrobiologisch“ und „Sepsis klinisch“	93
Tabelle 23: Laborparameter der Subgruppen „Sepsis mikrobiologisch" und „Sepsis klinisch"	93
Tabelle 24: Multivariate Regressionsanalyse der Risikofaktoren einer Kanülen- assoziierten Sepsis.....	95
Tabelle 25: Multivariate Regressionsanalyse der Risikofaktoren und Prädiktoren einer klinisch diagnostizierten Sepsis unter ECMO Therapie.....	96

6.2 Abbildungen

Abbildung 1: Foto eines Patienten während einer Therapie mit einer vv-ECMO	8
Abbildung 2: vv-ECMO-Verfahren bei einem Patienten mit ARDS bei Varizella-Zoster-Pneumonie	8
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Kanülenlage bei vv-ECMO.....	9
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Kanülenlage im Thorax bei va-ECMO	10
Abbildung 5: Schematische Darstellung einer va-ECMO bei femoro-femorale Kanülenanlage	11
Abbildung 6: Patient während einer Therapie mit einer ILA® (Novalung) und Vergrößerung des Flow Computers	12
Abbildung 7: ECMO-Kanülenlage bei einer vv-ECMO nach jugulär-femorale Punktion im Röntgen-Thoraxbild.....	13
Abbildung 8: Arterielle und venöse ECMO-Kanülen.....	15
Abbildung 9: Jugulär einliegende ECMO-Kanüle bei einem Patienten mit ARDS bei generalisierter Varizella-zoster-Infektion	16
Abbildung 10: Pathogenese anhand der Infektionswege einer katheter-assoziierten Sepsis, modifiziert nach Eggimann (25).....	23
Abbildung 11: Jahresverteilung der Anzahl der ECMO-Verfahren.....	48
Abbildung 12: Altersverteilung der Patienten bei ICU-Aufnahme	48
Abbildung 13: Extrakorporales Unterstützungsverfahren in Abhängigkeit von der Indikation	49
Abbildung 14: Auflistung der auslösenden Infektionserkrankungen	50
Abbildung 15: Grunderkrankung vor Entwicklung des ARDS bei Patienten mit vv-ECMO.....	52
Abbildung 16: Ursächliche Erkrankungen vor ECLS-Therapie	52
Abbildung 17: Anzahl der Keimnachweise an ECMO-Kanülen aufgeteilt nach Verfahren	56
Abbildung 18: Häufigkeit der Erregernachweise an den ECMO-Kanülen.....	57

Abbildung 19: Anzahl der Keimnachweise an den ECMO-Kanülen aufgeteilt nach den Bedingungen bei Implantation	58
Abbildung 20: Nachweis einer Kanülen-assoziierten Sepsis	59
Abbildung 21: Keimnachweise bei Patienten mit Kanülen-assoziiierter Sepsis unterteilt nach Herkunft des Erregernachweises	59
Abbildung 22: Erreger der Kanülen-assoziierten Sepsis unterteilt nach ECMO-Verfahren	60
Abbildung 23: Verteilung der SIRS-Parameter und klinische Sepsis im Patientenkollektiv	63
Abbildung 24: Anteil der Keimnachweise an ZVK, Blutkultur, Abstrich und ECMO-Kanülen, unterteilt nach Diagnose einer klinischen Sepsis	64
Abbildung 25: Leukozytenzahl zu den Beobachtungszeitpunkten unterteilt nach Diagnose einer Sepsis nach klinischen Kriterien	65
Abbildung 26: Letalität in Abhängigkeit vom durchgeführten extrakorporalen Verfahren	66
Abbildung 27: Ursächlich zum Tode führende Erkrankung	67
Abbildung 28: Leukozytenzahl vor, während und nach ECMO-Implantation unterteilt nach Outcome-Gruppen	68
Abbildung 29: CRP-Werte vor, während und nach ECMO-Implantation unterteilt nach Outcome.....	69
Abbildung 30: Keimnachweis an ECMO-Kanülen in Abhängigkeit von der Therapiedauer	71
Abbildung 31: Anzahl der ECMO-Kolonisationen in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und Antibiotikatherapie bei ECMO-Entfernung.....	72
Abbildung 32: Outcome in Abhängigkeit von einer Kolonisation der ECMO-Kanülen..	73
Abbildung 33: Anzahl der ECMO-Verfahren bei Patienten mit Kanülen-assoziiierter Sepsis.....	77
Abbildung 34: Höchste gemessene Temperatur innerhalb der ersten 24 Stunden nach ECMO-Entfernung bei Patienten mit Kanülen-assoziiierter Sepsis.....	78
Abbildung 35: Leukozytenzahl vor, während und nach der ECMO-Therapie bei Kanülen-assoziiierter Sepsis	78

Abbildung 36: Zusätzliche Keimnachweise bei Patienten der Subgruppe „CoNS-Kolonisation"	80
Abbildung 37: Erregernachweise und Sepsis unterteilt nach Subgruppen „andere Erreger"	83
Abbildung 38: Maximale Temperatur 24 h nach ECMO-Entfernung unterteilt nach Subgruppen „andere Erreger"	84
Abbildung 39: Leukozytenzahlen unterteilt nach Subgruppe „Sepsis andere Erreger" und „Kolonisation andere Erreger"	85
Abbildung 40: ECMO-Kolonisation unterteilt nach Erreger und Art des Verfahrens.....	87
Abbildung 41: CRP Wert vor, während und nach der ECMO-Therapie unterteilt nach Erreger der Kanülenkolonisation	88
Abbildung 42: Therapiedauer in Abhängigkeit von der Diagnose "Sepsis mikrobiologisch" und "Sepsis klinisch"	90
Abbildung 43: Anteil der Patienten mit Sepsis unterteilt nach Diagnosekriterien und Therapiedauer	91
Abbildung 44: Leukozytenzahl vor,während und nach der ECMO-Therapie bei Patienten mit Sepsis	92
Abbildung 45: CRP vor,während und nach der ECMO-Therapie bei Patienten mit Sepsis.....	92

6.3 Abkürzungen

APACHE-II-Score	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute respiratory distress syndrome, akutes Lungenversagen
BK	Blutkultur
BSI	Bloodstream infection, Blutstrominfektion
CDC	Center of Disease Control and Prevention
CoNS	koagulase-negative Staphylokokken
CRBI	Catheter-related-bloodstream infection, katheter-assoziierte Sepsis
CRI	Catheter-related-infection, katheter-assoziierte Infektionen
ECLS	Extracorporeal Life Support, va-ECMO
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
ESBL	Extentended Spektrum beta-Laktamase Bildner
HICPAC	Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee
ICU	Intensive care unit, Intensivstation
ILA	Interventional lung assist (PECLA)
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
MAP	Mean arterial pressure, arterieller Mitteldruck
MRGN	multiresistente gram-negative Enterobakterien
PECLA	Pumpless extracorporeal lung assist, pumpenlose Lungenunterstützungsverfahren
SAPS II	Simplified acute physiology Score,
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
spp.	species pluralis (mind. zwei verschiedene, nicht bestimmte Arten einer Gattung)
spez.	species, Gattungsbezeichnung
va-ECMO	veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung
vv-ECMO	veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung
ZVK	zentral-venöser Katheter

7. Literaturverzeichnis

- (1) Agha A, Bein T, Frohlich D, Hofler S, Krenz D, Jauch KW (2002) "Simplified Acute Physiology Score" (SAPS II) in the assessment of severity of illness in surgical intensive care patients. *Chirurg* 73 (5): 439-442
- (2) Albert AA, Beller CJ, Arnrich B, Walter JA, Rosendahl UP, Hetzel A, et al. (2002) Is there any impact of the shape of aortic end-hole cannula on stroke occurrence? clinical evaluation of straight and bent-tip aortic cannulae. *Perfusion* 17 (6): 451-456
- (3) Ash SR (2007) Fluid mechanics and clinical success of central venous catheters for dialysis--answers to simple but persisting problems. *Semin.Dial.* 20 (3): 237-256
- (4) Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, Leong T, Magrin G, Cooper DJ, et al. (2013) Infections acquired by adults who receive extracorporeal membrane oxygenation: risk factors and outcome. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 34 (1): 24-30
- (5) Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, Huxtable RF, Haiduc NJ, Fong SW (1976) Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Trans.Am.Soc.Artif.Intern.Organs* 22: 80-93
- (6) Bartlett RH, Gazzaniga AB, Toomasian J, Coran AG, Roloff D, Rucker R (1986) Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in neonatal respiratory failure. 100 cases. *Ann.Surg.* 204 (3): 236-245
- (7) Benoit JL, Carandang G, Sitrin M, Arnow PM (1995) Intraluminal antibiotic treatment of central venous catheter infections in patients receiving parenteral nutrition at home. *Clin.Infect.Dis.* 21 (5): 1286-1288
- (8) Berthelot P, Zeni F, Pain P, Berthier S, Aubert G, Venet C, et al. (1997) Catheter infection in intensive care: influence of systematic replacement of central venous catheters on a guide wire every 4 days. *Presse Med.* 26 (23): 1089-1094
- (9) Bizzarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, Rycus P, Extracorporeal Life Support Organization Task Force on Infections, Extracorporeal Membrane Oxygenation (2011) Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults. *Pediatr.Crit.Care.Med.* 12 (3): 277-281

- (10) Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. (1999) Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 354 (9184): 1071-1077
- (11) Blot F, Nitenberg G, Brun-Buisson C (2000) New tools in diagnosing catheter-related infections. *Support.Care Cancer* 8 (4): 287-292
- (12) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101 (6): 1644-1655
- (13) Bouza E, Burillo A, Munoz P (2002) Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. *Clin.Microbiol.Infect.* 8 (5): 265-274
- (14) Brederlau J, Anetseder M, Muellenbach R, Wurmb T, Schwemmer U, Roewer N (2005) The present role of interventional lung assist (ILA) in critical care medicine. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 40 (2): 74-78
- (15) Brun Buisson C, Rauss A, Legrand P (1987) Semiquantitative culture of catheter tips. *J.Clin.Microbiol.* 25 (7): 1343-1344
- (16) Burket JS, Bartlett RH, Vander Hyde K, Chenoweth CE (1999) Nosocomial infections in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Clin.Infect.Dis.* 28 (4): 828-833
- (17) Busch T, Laudi S, Kaisers U (2010) Ventilatory support versus ECMO for severe adult respiratory failure. *Lancet* 375 (9714): 549; author reply 551
- (18) Carratala J (2002) The antibiotic-lock technique for therapy of 'highly needed' infected catheters. *Clin.Microbiol.Infect.* 8 (5): 282-289
- (19) Cercenado E, Ena J, Rodriguez-Creixems M, Romero I, Bouza E (1990) A conservative procedure for the diagnosis of catheter-related infections. *Arch.Intern.Med.* 150 (7): 1417-1420
- (20) Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ (1980) Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts. *J.Infect.Dis.* 141 (6): 781-786
- (21) Cobb DK, High KP, Sawyer RG, Sable CA, Adams RB, Lindley DA, et al. (1992) A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N.Engl.J.Med.* 327 (15): 1062-1068

- (22) Cooper GL, Schiller AL, Hopkins CC (1988) Possible role of capillary action in pathogenesis of experimental catheter-associated dermal tunnel infections. *J.Clin.Microbiol.* 26 (1): 8-12
- (23) Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP (1999) Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 284 (5418): 1318-1322
- (24) Cramton SE, Gerke C, Schnell NF, Nichols WW, Gotz F (1999) The intercellular adhesion (ica) locus is present in *Staphylococcus aureus* and is required for biofilm formation. *Infect.Immun.* 67 (10): 5427-5433
- (25) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 39 (2): 165-228
- (26) Eggimann P, Pittet D (2002) Overview of catheter-related infections with special emphasis on prevention based on educational programs. *Clin.Microbiol.Infect.* 8 (5): 295-309
- (27) ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.3 November 2013 Ann Arbor, MI, USA www.elsonet.org.
- (28) Flynn PM, Shenep JL, Barrett FF (1988) Differential quantitation with a commercial blood culture tube for diagnosis of catheter-related infection. *J.Clin.Microbiol.* 26 (5): 1045-1046
- (29) Gastmeier P, Weist K, Ruden H (1999) Catheter-associated primary bloodstream infections: epidemiology and preventive methods. *Infection* 27 Suppl 1: S1-6
- (30) Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Zuschneid I, Behnke M, Ruden H (2005) Mortality in German intensive care units: dying from or with a nosocomial infection? *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 40 (5): 267-272
- (31) Gattinoni L, Carlesso E, Langer T (2011) Clinical review: Extracorporeal membrane oxygenation. *Crit.Care* 15 (6): 243
- (32) Ge X, Cavallazzi R, Li C, Pan SM, Wang YW, Wang FL (2012) Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection. *Cochrane Database Syst.Rev.* (3):CD004084. doi (3): CD004084
- (33) Goetz AM, Wagener MM, Miller JM, Muder RR (1998) Risk of infection due to central venous catheters: effect of site of placement and catheter type. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 19 (11): 842-845

- (34) Gramm HJ, Hannemann L, Reinhart K, Lode H (1995) Sepsis: a conception in change. Possibilities and limitations of diagnosis based on clinical criteria. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 120 (14): 498-502
- (35) Gray ED, Peters G, Verstegen M, Regelmann WE (1984) Effect of extracellular slime substance from *Staphylococcus epidermidis* on the human cellular immune response. *Lancet* 1 (8373): 365-367
- (36) Hagel S, Pletz MW, Brunkhorst FM, Seifert H, Kern WV (2013) Bacteremia and sepsis. *Internist (Berl)* 54 (4): 399-407
- (37) Hecker M, Bandorski D, Hecker A (2012) Extracorporeal lung support. *Med.Klin.Intensivmed.Notfmed* 107 (6): 491-500; quiz 501
- (38) Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, et al. (1972) Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N.Engl.J.Med.* 286 (12): 629-634
- (39) Hopkins S, Shaw K, Simpson L (2012) English national point prevalence survey on healthcare associated infections and antimicrobial use, 2011: preliminary data. Health Protection Agency
- (40) Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH (2000) The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 118 (1): 146-155
- (41) Idelevich EA, Schule I, Grunastel B, Wullenweber J, Peters G, Becker K (2014) Rapid identification of microorganisms from positive blood cultures by MALDI-TOF mass spectrometry subsequent to very short-term incubation on solid medium. *Clin.Microbiol.Infect.* 20 (10): 1001-1006
- (42) Kim DW, Yeo HJ, Yoon SH, Lee SE, Lee SJ, Cho WH, et al. (2016) Impact of bloodstream infections on catheter colonization during extracorporeal membrane oxygenation. *J.Artif.Organs* 19 (2): 128-133
- (43) KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (2016) Infektionssurveillance im Modul ITS-KISS Referenzdaten - Device-Anwendungsdaten und Device-assoziierte Infektionsraten. Berlin: Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
- (44) Kohler K, Valchanov K, Nias G, Vuylsteke A (2013) ECMO cannula review. *Perfusion* 28 (2): 114-124
- (45) Kolla S, Awad SS, Rich PB, Schreiner RJ, Hirschl RB, Bartlett RH (1997) Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann.Surg.* 226 (4): 544-64; discussion 565-6

- (46) Kuhl T, Michels G, Pfister R, Wendt S, Langebartels G, Wahlers T (2015) Comparison of the Avalon Dual-Lumen Cannula with Conventional Cannulation Technique for Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Thorac.Cardiovasc.Surg.* 63 (8): 653-662
- (47) Lai NM, Chaiyakunapruk N, Lai NA, O'Riordan E, Pau WS, Saint S (2016) Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter-related infections in adults. *Cochrane Database Syst.Rev.* 3: CD007878
- (48) Lambert ML, Suetens C, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Morales I, et al. (2011) Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *Lancet Infect.Dis.* 11 (1): 30-38
- (49) Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270 (24): 2957-2963
- (50) Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Slama KJ, Weidemann H, et al. (1997) High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 23 (8): 819-835
- (51) Lewis RE, Kontoyiannis DP, Darouiche RO, Raad II, Prince RA (2002) Antifungal activity of amphotericin B, fluconazole, and voriconazole in an in vitro model of *Candida* catheter-related bloodstream infection. *Antimicrob.Agents Chemother.* 46 (11): 3499-3505
- (52) Lugauer S, Regenfus A, Boswald M, Martus P, Geis C, Bechert T, et al. (1999) A new scoring system for the clinical diagnosis of catheter-related infections. *Infection* 27 Suppl 1: S49-53
- (53) 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
- (54) Marik PE, Flemmer M, Harrison W (2012) The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Crit.Care Med.* 40 (8): 2479-2485
- (55) Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, 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

- (56) Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E, et al. (2001) Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 286 (6): 700-707
- (57) Mimosz O, Lucet JC, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, Goudet V, et al. (2015) Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet* 386 (10008): 2069-2077
- (58) Morales M, Mendez-Alvarez S, Martin-Lopez JV, Marrero C, Freytes CO (2004) Biofilm: the microbial "bunker" for intravascular catheter-related infection. *Support.Care Cancer* 12 (10): 701-707
- (59) Moro ML, Viganò EF, Cozzi Lepri A (1994) Risk factors for central venous catheter-related infections in surgical and intensive care units. The Central Venous Catheter-Related Infections Study Group. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 15 (4 Pt 1): 253-264
- (60) Muehrcke DD, Cornhill JF, Thomas JD, Cosgrove DM (1995) Flow characteristics of aortic cannulae. *J.Card.Surg.* 10 (4 Suppl): 514-519
- (61) Nishikawa K, Takasu A, Morita K, Tsumori H, Sakamoto T (2010) Deposits on the intraluminal surface and bacterial growth in central venous catheters. *J.Hosp.Infect.* 75 (1): 19-22
- (62) Norfolk SG, Hollingsworth CL, Wolfe CR, Govert JA, Que LG, Cheifetz IM, et al. (2010) Rescue therapy in adult and pediatric patients with pH1N1 influenza infection: a tertiary center intensive care unit experience from April to October 2009. *Crit.Care Med.* 38 (11): 2103-2107
- (63) O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. (2011) Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am.J.Infect.Control* 39 (4 Suppl 1): S1-34
- (64) Olaechea PM, Ulibarrena MA, Alvarez-Lerma F, Insausti J, Palomar M, De la Cal MA, et al. (2003) Factors related to hospital stay among patients with nosocomial infection acquired in the intensive care unit. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 24 (3): 207-213
- (65) O'Neill JM, Schutze GE, Heulitt MJ, Simpson PM, Taylor BJ (2001) Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 27 (8): 1247-1253
- (66) Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K (2003) Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive

care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit.Care Med.* 31 (9): 2332-2338

- (67) Pages J, Hazera P, Megarbane B, du Cheyron D, Thuong M, Dutheil JJ, et al. (2016) Comparison of alcoholic chlorhexidine and povidone-iodine cutaneous antiseptics for the prevention of central venous catheter-related infection: a cohort and quasi-experimental multicenter study. *Intensive Care Med.* 42 (9): 1418-1426
- (68) Park JY, Park CY, Min BG (2007) A numerical study on the effect of side hole number and arrangement in venous cannulae. *J.Biomech.* 40 (5): 1153-1157
- (69) Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374 (9698): 1351-1363
- (70) Pittet D, Tarara D, Wenzel RP (1994) Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 271 (20): 1598-1601
- (71) Pittet D, Hulliger S, Auckenthaler R (1995) Intravascular device-related infections in critically ill patients. *J.Chemother.* 7 Suppl 3: 55-66
- (72) Raad I, Costerton W, Sabharwal U, Sacilowski M, Anaissie E, Bodey GP (1993) Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J.Infect.Dis.* 168 (2): 400-407
- (73) Raad I (1998) Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 351 (9106): 893-898
- (74) Rachid S, Ohlsen K, Witte W, Hacker J, Ziebuhr W (2000) Effect of subinhibitory antibiotic concentrations on polysaccharide intercellular adhesin expression in biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob.Agents Chemother.* 44 (12): 3357-3363
- (75) Raman L, Dalton HJ (2016) Year in Review 2015: Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Respir.Care* 61 (7): 986-991
- (76) Rewa O, Muscedere J, Reynolds S, Jiang X, Heyland DK (2012) Coagulase-negative *Staphylococcus*, catheter-related, bloodstream infections and their association with acute phase markers of inflammation in the intensive care unit: An observational study. *Can.J.Infect.Dis.Med.Microbiol.* 23 (4): 204-208

- (77) Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP (2000) Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 21 (8): 510-515
- (78) Richet H, Hubert B, Nitemberg G, Andremont A, Buu-Hoi A, Ourbak P, et al. (1990) Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J. Clin. Microbiol.* 28 (11): 2520-2525
- (79) Robert Koch-Institut Berlin [Hrsg] (2011) Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen)., Berlin, 7. Auflage
- (80) Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, Bessereau J, Brissy O, Castanier M, et al. (2010) Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study. *Intensive Care Med.* 36 (11): 1899-1905
- (81) Roussel A, Al-Attar N, Alkholder S, Radu C, Raffoul R, Alshammari M, et al. (2012) Outcomes of percutaneous femoral cannulation for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 1 (2): 111-114
- (82) Ryan JA, Jr, Abel RM, Abbott WM, Hopkins CC, Chesney TM, Colley R, et al. (1974) Catheter complications in total parenteral nutrition. A prospective study of 200 consecutive patients. *N. Engl. J. Med.* 290 (14): 757-761
- (83) Safdar N, Kluger DM, Maki DG (2002) A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters: implications for preventive strategies. *Medicine (Baltimore)* 81 (6): 466-479
- (84) Safdar N, Maki DG (2002) Inflammation at the insertion site is not predictive of catheter-related bloodstream infection with short-term, noncuffed central venous catheters. *Crit. Care Med.* 30 (12): 2632-2635
- (85) Schaheen BW, Thiele RH, Isbell JM (2015) Extracorporeal life support for adult cardiopulmonary failure. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 29 (2): 229-239
- (86) Schmidt M, Brechot N, Hariri S, Guiguet M, Luyt CE, Makri R, et al. (2012) Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin. Infect. Dis.* 55 (12): 1633-1641
- (87) Schubert S, Wieser A (2009) Molekulare Speziesdifferenzierung. MALDI-TOF-MS in der mikrobiologischen Diagnostik. *BIOspektrum*: 760-762

- (88) Seymour CW, Rea TD, Kahn JM, Walkey AJ, Yealy DM, Angus DC (2012) Severe sepsis in pre-hospital emergency care: analysis of incidence, care, and outcome. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 186 (12): 1264-1271
- (89) Sherertz RJ, Raad II, Belani A, Koo LC, Rand KH, Pickett DL, et al. (1990) Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J.Clin.Microbiol.* 28 (1): 76-82
- (90) 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
- (91) Shukrallah B, Hanna H, Hachem R, Ghannam D, Chatzinikolaou I, Raad I (2007) Correlation between early clinical response after catheter removal and diagnosis of catheter-related bloodstream infection. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.* 58 (4): 453-457
- (92) Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE, Adal KA, Strain BA, Farr BM (1997) Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J.Clin.Microbiol.* 35 (4): 928-936
- (93) Siempos II, Kopterides P, Tsangaris I, Dimopoulou I, Armaganidis AE (2009) Impact of catheter-related bloodstream infections on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Crit.Care Med.* 37 (7): 2283-2289
- (94) Sun HY, Ko WJ, Tsai PR, Sun CC, Chang YY, Lee CW, et al. (2010) Infections occurring during extracorporeal membrane oxygenation use in adult patients. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 140 (5): 1125-32.e2
- (95) Tacconelli E, Smith G, Hieke K, Lafuma A, Bastide P (2009) Epidemiology, medical outcomes and costs of catheter-related bloodstream infections in intensive care units of four European countries: literature- and registry-based estimates. *J.Hosp.Infect.* 72 (2): 97-103
- (96) Theodorou VP, Papaioannou VE, Tripsianis GA, Panopoulou MK, Christophoridis EK, Kouliatsis GA, et al. (2012) Procalcitonin and procalcitonin kinetics for diagnosis and prognosis of intravascular catheter-related bloodstream infections in selected critically ill patients: a prospective observational study. *BMC Infect.Dis.* 12: 247-2334-12-247
- (97) Universitätsklinikum Münster (2016) Online im Internet: URL: <http://klinikum.uni-muenster.de/?id=about>
- (98) Weber-Carstens S, Goldmann A, Quintel M, Kalenk A, Kluge S, Peters J, et al. (2013) Extracorporeal lung support in H1N1 provoked acute respiratory failure: the experience of the German ARDS Network. *Dtsch.Arztebl Int.* 110 (33-34): 543-549

- (99) Wendel HP, Ziemer G (1999) Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 16 (3): 342-350
- (100) Wenzel RP (1995) Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin.Infect.Dis.* 20 (6): 1531-1534
- (101) Wenzel RP, Gennings C (2005) Bloodstream infections due to *Candida* species in the intensive care unit: identifying especially high-risk patients to determine prevention strategies. *Clin.Infect.Dis.* 41 Suppl 6: S389-93
- (102) Widmer AF, Nettleman M, Flint K, Wenzel RP (1992) The clinical impact of culturing central venous catheters. A prospective study. *Arch.Intern.Med.* 152 (6): 1299-1302
- (103) Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. (1979) Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 242 (20): 2193-2196
- (104) Zhang L, Gowardman J, Rickard CM (2011) Impact of microbial attachment on intravascular catheter-related infections. *Int.J.Antimicrob.Agents* 38 (1): 9-15

Lebenslauf

Danksagung

Ich danke Dr. J. Donald Hill für die Durchführung der ersten ECMO, Prof. Dr. R. Kuhlen und Prof. Dr. M. Max für die Durchführung der für mich persönlich wichtigsten ECMO-Therapie und Frau Prof. Dr. P. Lebiecz für die Wiederentdeckung und stetige Begeisterung für das Verfahren, stetige Ratschläge und Motivation.

Weiterhin danke ich meinen Eltern, besonders meiner Mutter, für uneingeschränkten Glauben, Mut und Unterstützung.

Zuletzt danke ich Marco für unendliche Geduld und das wichtigste, sein Herz.



**ETHIK
KOMMISSION**
der Ärztekammer Westfalen-Lippe
und der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität

Ethik-Kommission Münster · Gartenstraße 210 – 214 · 48147 Münster

Frau PD Dr. med. Pia Lebiedz
Frau Kathrin Hahne
Department für Kardiologie und Angiologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
48149 Münster

Gartenstraße 210 – 214
48147 Münster, Germany
Tel.: +49 (0)251 929 2460
Fax: +49 (0)251 929 2478
E-Mail: ethik-kommission@aekwl.de
www.ethik-kommission.uni-muenster.de

15. Juli 2013

Unser Aktenzeichen: 2013-390-f-N
Ihre Anfrage vom 11.07.2013 (E-Mail): „Kanüleninfektionen bei ECMO-Patienten“

Sehr geehrte Frau Dr. Lebiedz,
sehr geehrte Frau Hahne,

Ihre o.g. Anfrage wurde in der Geschäftsstelle der Ethik-Kommission geprüft.

Bei dem von Ihnen beschriebenen Vorhaben handelt es sich um die Auswertung von vorhandenen Routine-Daten, die im Rahmen der klinischen Notwendigkeit erhoben werden. Sie möchten die Infektionsrate von ECMO-Kathetern bei Patienten auf der Intensivstation durch Auswertung der routinemäßigen mikrobiologischen Befunde ermitteln und diese mit in der Patientenakte erfassten Infektionssymptomen retrospektiv korrelieren.

Die Ethik-Kommission betrachtet dies als jeweils retrospektive Analyse, weil auch in Zukunft nur bereits in der Klinik-Routine erfasste Daten benutzt werden.

Der Einwilligung der Patienten in die Nutzung von Routinedaten für wissenschaftliche Zwecke bedarf es nach § 6 Abs. 2 Gesundheitsdatenschutzgesetz NRW nicht, wenn das wissenschaftliche Personal aufgrund seiner Tätigkeiten in der Krankenversorgung ohnehin Zugriff auf diese Patientendaten hat.

Die Ethik-Kommission hält in solchen Fällen die Beantragung und Erteilung eines Votums nicht für erforderlich.

Für die Bearbeitung durch die Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Über die auf 20 % der Regelgebühr ermäßigten Gebühren erhalten Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. medic. Bärbel Uebing
Leiterin der Geschäftsstelle