

# Medizinische Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Minocyclin/Rifampicinbeschichteten zentralvenösen Kathetern zur Prävention von Blutbahninfektionen bei Patienten in intensivmedizinischer Betreuung

Silke Neusser, Eva Maria Bitzer, Ingeborg Mieth, Christian Krauth

**Schriftenreihe  
Health Technology Assessment (HTA)  
In der Bundesrepublik Deutschland**

---

**Medizinische Wirksamkeit und Kosteneffektivität von  
Minocyclin/Rifampicin-beschichteten zentralvenösen  
Kathetern zur Prävention von Blutbahninfektionen bei  
Patienten in intensivmedizinischer Betreuung**

---

**Silke Neusser<sup>1</sup>, Eva Maria Bitzer<sup>1</sup>, Ingeborg Mieth<sup>1</sup>, Christian Krauth<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ISEG Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitssystemforschung e. V., Witten

<sup>2</sup> Medizinische Hochschule, Hannover

## **Wir bitten um Beachtung**

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de) – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment ([www.egms.de](http://www.egms.de)).

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offengelegt. Die Literaturlauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Verantwortung für den Inhalt des Berichts obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte gemäß gesetzlichem Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Das Thema stammt aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

---

## **Herausgeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln**

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

### **Kontakt**

DAHTA  
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des  
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information  
Waisenhausgasse 36-38a  
50676 Köln

Tel: +49 221 4724-525

Fax: +49 2214724-340

E-Mail: [dahta@dimdi.de](mailto:dahta@dimdi.de)

[www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 123

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2012

DOI: 10.3205/hta000106L

URN: urn:nbn:de:0183-hta000106L2

© DIMDI, Köln 2012. Alle Rechte vorbehalten.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Verzeichnisse</b> .....	V
Tabellenverzeichnis .....	V
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VI
Glossar .....	VIII
<b>Zusammenfassung</b> .....	1
<b>Abstract</b> .....	3
<b>Hauptdokument</b> .....	5
<b>1 Gesundheitspolitischer Hintergrund</b> .....	5
<b>2 Wissenschaftlicher Hintergrund</b> .....	6
2.1 Beschreibung der Zielkondition.....	6
2.1.1 Zentrale Venenkatheter (ZVK).....	6
2.1.2 Erregerspektrum .....	9
2.1.3 Formen der ZVK-Infektion.....	11
2.2 Epidemiologie.....	14
2.2.1 Intensivmedizinische Versorgung .....	14
2.2.2 ZVK-Anwendung und ZVK-assoziierte Sepsis in der Intensivmedizin .....	15
2.2.3 Konsequenzen einer ZVK-assoziierten Sepsis.....	16
2.3 Technologie.....	16
2.4 Intervention .....	18
2.5 Kosten .....	20
2.6 Ethische, soziale und juristische Aspekte .....	20
<b>3 Fragestellung</b> .....	22
3.1 Medizinische Bewertung .....	22
3.2 Ökonomische Bewertung.....	22
3.3 Ethische, soziale und juristische Aspekte .....	22
<b>4 Methodik</b> .....	23
4.1 Literaturrecherche .....	23
4.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	23
4.3 Quantitative Ergebnisse der ersten Durchsicht .....	24
<b>5 Medizinische Bewertung</b> .....	25
5.1 Methodik.....	25
5.1.1 Einschlusskriterien .....	25
5.1.2 Studienbewertung und Informationssynthese.....	25
5.1.3 Auswertung der Studien.....	26
5.2 Ergebnisse der medizinischen Bewertung.....	26
5.2.1 Quantitative Ergebnisse der zweiten Durchsicht .....	26
5.2.2 Ausgeschlossene Publikationen .....	29
5.2.3 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien.....	29
5.2.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien .....	31
5.2.5 Nachweis des Outcomes .....	33
5.2.6 Übersichtsarbeiten .....	35
5.2.7 Blutbahninfektionen .....	36
5.2.8 Mortalität aufgrund von Blutbahninfektionen .....	39
5.2.9 Kolonisation des ZVK.....	40
5.3 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse der medizinischen Bewertung .....	42

<b>6</b>	<b>Gesundheitsökonomische Bewertung</b> .....	44
6.1	Methodik.....	44
6.1.1	Informationsquellen und Recherchestrategie .....	44
6.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	44
6.1.3	Bewertung der relevanten Literatur .....	44
6.2	Ergebnisse der Literaturrecherche.....	45
6.2.1	Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien.....	45
6.2.2	Eigenschaften der eingeschlossenen Studien.....	47
6.2.3	Outcomes.....	49
6.2.4	Kosten.....	49
6.2.5	Kosteneffektivität.....	50
6.3	Zusatzkosten und attributable Mortalität von ZVK-assoziierten Blutbahninfektionen.....	56
6.4	Diskussion der gesundheitsökonomischen Ergebnisse.....	63
6.4.1	Gesundheitsökonomische Evidenz.....	63
6.4.2	Verweildauer und Kosten.....	63
6.4.3	Attributable Mortalität und QALY .....	64
6.4.4	Kosteneffektivität.....	65
<b>7</b>	<b>Ethische, soziale und juristische Bewertung</b> .....	66
7.1	Ergebnisse der zweiten Durchsicht.....	66
7.2	Nebenwirkungen .....	66
7.3	Erregerspektrum .....	66
7.4	Resistenzen .....	67
7.5	Diskussion .....	68
<b>8</b>	<b>Schlussfolgerungen</b> .....	70
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	71
<b>10</b>	<b>Anhang</b> .....	81
10.1	Schlagworte .....	81
10.2	Datenbanken.....	81
10.3	Suchstrategie .....	82
10.4	Ausgeschlossene Literatur.....	83
10.4.1	Ausgeschlossen aus der medizinischen Bewertung .....	83
10.4.2	Ausgeschlossen aus der gesundheitsökonomischen Bewertung.....	87

## Verzeichnisse

### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Arten von Kathetern für zentralvenösen Zugang <sup>116</sup> .....	7
Tabelle 2:	Erregerspektrum bei ZVK-assoziiierter Sepsis (2006 bis 2011; eigene Darstellung nach NRZ <sup>113</sup> ).....	10
Tabelle 3:	Diagnosekriterien für Sepsis und septischen Schock entsprechend den ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz-Kriterien <sup>11, 136</sup> .....	12
Tabelle 4:	Kriterien für nosokomiale Infektion oder Sepsis bei ZVK (nach KISS <sup>112</sup> , RKI <sup>140</sup> ).....	13
Tabelle 5:	Hygienemaßnahmen, Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention <sup>78</sup> .....	18
Tabelle 6:	Kommerziell erhältliche ZVK-Typen (nach Hockenhull et al. <sup>70</sup> ).....	19
Tabelle 7:	Ergebnisse der Literaturrecherche zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit, der Kosteneffektivität und der ethischen, sozialen und juristischen Aspekte .....	24
Tabelle 8:	Evidenzstufen zur Bewertung der Wirksamkeit (nach SIGN <sup>155</sup> , AWMF und ÄZQ <sup>3</sup> ) .....	26
Tabelle 9:	Ergebnisse der Literaturrecherche zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit nach der Durchsicht im Volltext.....	27
Tabelle 10:	Zur medizinischen Bewertung einbezogene RCT .....	27
Tabelle 11:	Einbezogene systematische Übersichtsarbeiten zur medizinischen Bewertung.....	28
Tabelle 12:	Ausgeschlossene Publikationen (medizinische Bewertung) .....	29
Tabelle 13:	Methodischen Qualität der einbezogenen Studien .....	30
Tabelle 14:	Studiencharakteristika der einbezogenen RCT zur medizinischen Bewertung .....	31
Tabelle 15:	Studiencharakteristika der einbezogenen RCT zur medizinischen Bewertung.....	32
Tabelle 16:	Definition und Methodik des Nachweises einer Kolonisation des ZVK in den RCT .....	33
Tabelle 17:	Definitionen und Nachweis einer Blutbahninfektion bedingt durch den ZVK .....	34
Tabelle 18:	Einbezogene Studien der berücksichtigten systematischen Übersichtsarbeiten .....	36
Tabelle 19:	Fälle und RR ZVK-bezogener Blutbahninfektionen in den RCT.....	37
Tabelle 20:	Ergebnisse der Metaanalysen zum Outcome Blutbahninfektion .....	38
Tabelle 21:	Mortalität in den randomisierten Gruppen .....	40
Tabelle 22:	Fälle und RR von ZVK-Kolonisation in den RCT .....	40
Tabelle 23:	Ergebnisse der Metaanalysen in Bezug auf das Outcome Kolonisation.....	41
Tabelle 24:	Ergebnisse der Literaturrecherche zur Bewertung der Kosteneffektivität .....	45
Tabelle 25:	Qualitätskatalog I .....	46
Tabelle 26:	Qualitätskatalog II .....	47
Tabelle 27:	Übersicht über die gesundheitsökonomischen Primärstudien: Grundlagen.....	52
Tabelle 28:	Übersicht über die gesundheitsökonomischen Primärstudien: Grundlagen I.....	52
Tabelle 29:	Übersicht über die gesundheitsökonomischen Primärstudien: Outcomes .....	53
Tabelle 30:	Übersicht über die gesundheitsökonomischen Primärstudien: Kosten .....	53
Tabelle 31:	Übersicht über die gesundheitsökonomischen Primärstudien: Kosten (2011-Euro).....	54
Tabelle 32:	Übersicht über die gesundheitsökonomischen Primärstudien: Kosteneffektivität.....	55
Tabelle 33:	ZVK-bezogene Sepsis – Erhebungsmethode .....	58
Tabelle 34:	ZVK-bezogene Sepsis – Kosten und Mortalität.....	61
Tabelle 35:	In die ethische Bewertung einbezogene RCT .....	66

Tabelle 36:	Spektrum der Erreger bei ZVK-assoziiierter Blutbahninfektion in den RCT – mehrere Erreger möglich (eigene Darstellung nach Chatzinikolaou et al. <sup>19</sup> , Darouiche et al. <sup>31</sup> , Hanna et al. <sup>61</sup> , León et al. <sup>81</sup> , Raad et al. <sup>129</sup> , Darouiche et al. <sup>33</sup> , Fraenkel et al. <sup>44</sup> ) .....	67
Tabelle 37:	Schlagworte .....	81
Tabelle 38:	Suchstrategie (Datum der Recherche: 21.09.2011) .....	82
Tabelle 39:	Ausgeschlossene Publikationen (medizinische Bewertung) .....	83
Tabelle 40:	Ausgeschlossene Publikationen (gesundheitsökonomische Bewertung) .....	87

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Grundstruktur der Entscheidungsmodelle zur Kosteneffektivität von MR-beschichteten Kathetern .....	48
--------------	--	----

## Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
AM	Antimikrobiell
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
APACHE (II/III)	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (II/III)
APS	Acute Physiology Score
AR	Absolutes Risiko
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASIS	Average Severity of Illness Score
AUD	Australischer Dollar
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BDA	Berufsverband Deutscher Anästhesisten
BSI	Blutbahninfektion
CABSI	Katheterassoziierte Blutbahninfektion
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEA	Kosten-Effektivitäts-Analyse, engl.: cost-effectiveness analysis
CFU	Colony Forming Units
CHSS	Beschichtung der Oberfläche des zentralen Venenkatheters (ZVK) mit Chlorhexidin, Silber-Sulfadiazin
CRBSI	Katheterbezogene Blutbahninfektion
CUA	Kosten-Nutzwert-Analyse, engl.: cost-utility analysis
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EKG	Elektrokardiogramm
FIO2	Sauerstoffanteil in der Atemluft
HTA	Health Technology Assessment

**Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung**

IB	Intensivmedizinische Betreuung
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, engl.: International classification of diseases and related health problems
ICU	Intensivstation
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IG	Interventionsgruppe
ITS	Infektion auf Intensivstationen
KI	Konfidenzintervall
KG	Kontrollgruppe
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MHK	Minimale Hemmkonzentration, engl.: minimal inhibition concentration (MIC)
MR	Minocyclin-Rifampicin
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRSE	Methicillin-resistenter Staphylococcus epidermidis
NHSN	National Healthcare Safety Network
NIDEP – 1 Studie	Studie: Nosokomiale Infektionen in Deutschland
NRZ	Nationales Referenzzentrum für die Surveillance nosokomialer Infektionen
OR	Odds Ratio
QALY	Qualitätskorrigiertes Lebensjahr, engl.: Quality-adjusted Life Year
PaCO <sub>2</sub>	Kohlendioxid-Partialdruck
PVC	Polyvinylchlorid
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie, engl.: Randomised Controlled Trial
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SepNet	Kompetenznetzwerk Sepsis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIRS	Systemische entzündliche Wirtsreaktion, engl. systemic inflammatory host response
SPK	Imprägnierung der Oberfläche des zentralen Venenkatheters (ZVK) mit Silber, Platin und Karbon
TDMAC	Tridodecylmethylammoniumchlorid
USD	US-Dollar
ZVK	Zentraler Venenkatheter



## Glossar

Abrollmethode	Ein Kathetersegment wird unter steriler Handhabung auf ein geeignetes Nährmedium (Nährboden) gebracht und dort abgerollt. Dadurch sollen auf der Oberfläche vorhandene Mikroorganismen nachgewiesen werden.
Absolutes Risiko (AR)	Beschreibt die Rate der ungünstigen Ereignisse in der Interventions- (I) und in der Kontrollgruppe (K). Auf dieser Basis kann die absolute Risikoreduktion (ARR) berechnet werden: $ARR = K - I$ .
Aerobes und anaerobes Pärchen	Eine Blutkultur soll sowohl Bakterien nachweisen, die im sauerstoffreichen Milieu gut wachsen, als auch solche, die sich im sauerstoffarmen Milieu vermehren können. Daher wird das Blut in ein Pärchen Kulturflaschen gefüllt, die außer der Nährflüssigkeit für Bakterien Sauerstoff bzw. Kohlendioxid enthalten.
Acute Physiology And Chronic Health Evaluation [APACHE (II/III)]	Ein Verfahren, um die Überlebenschancen von Patienten einer Intensivstation vorherzusagen. Dabei wird ein Score gebildet, der Angaben zum Alter des Patienten, aktuellen Befunden und chronischen Erkrankungen (Organinsuffizienz und/oder Immunschwäche) berücksichtigt.
Apathogene oder opportunistische Erreger	Mikroorganismen, die in der Regel nicht krank machen (apathogen) oder die nur unter besonderen Bedingungen, wie verminderte Abwehrkraft, Infektionen hervorrufen.
Attributable Mortalität	Zusatzmortalität, die durch die Zielkondition induziert wird. Sie wird berechnet, indem die Mortalität der Kontrollpatienten (bspw. ohne durch zentrale Venenkatheter assoziierte Blutbahninfektion) von den Fallpatienten (bspw. mit einem zentralen Venenkatheter-assoziierte Blutbahninfektion) subtrahiert wird.
Bakteriämie	Vorhandensein von Bakterien im Blut, ohne dass unbedingt Organe mit Bakterien besiedelt werden müssen. Der Übergang zu einer Sepsis ist möglich.
Blutbahninfektion	Der Begriff Blutbahninfektion besagt, dass sich im Blut Krankheitserreger befinden. Die Infektion ist nicht lokal begrenzt, sondern betrifft den gesamten Körper.
Bundle-Strategie	Gruppe evidenzbasierter Interventionen, die wenn sie gemeinsam implementiert werden, zu einem besseren Outcome führen als bei individuellem Einsatz.
Candida	Gattungsname für Sprosspilze (Hefen). Der wichtigste und Vertreter ist Candida (C.) albicans, der unter bestimmten Voraussetzungen auch Infektionen auslösen kann. Es gibt weitere Candidavertreter (Spezies) wie beispielsweise C. glabrata, C. krusei und C. parapsilosis.
Endokarditis	Entzündung der Herzinnenhaut. Die entzündlichen Veränderungen an den von Herzinnenhaut überzogenen Herzklappen können zu Herzklappenfehlern führen.
Endothel	Einlagige flache Zellschicht, die die Blutgefäße auskleidet.
Enterokokken	Grampositive, kugelige Bakterien (Kokken), die im Darm vorkommen. Wichtigster Vertreter ist der Enterococcus faecalis.
Getunnelte Zentralvenenkatheter	Die Katheter werden auf kurzem Weg direkt von der Haut in die Vene gelegt oder treten nach der Eintrittsstelle über einen Tunnel zwischen Haut und Unterhautgewebe in die Vene ein. Getunnelte Zentralvenenkatheter erfordern einen chirurgischen Eingriff.
Gramnegative Bakterien	Bakterien, die in der Routinefärbung nach Gram blau erscheinen. Der Aufbau der Zellwand verhindert, dass die Blaufärbung mit Alkohol ausgewaschen werden kann.
Grampositive Bakterien	Bakterien, die in der Routinefärbung nach Gram rot erscheinen. Nach dem Auswaschen der Blaufärbung mit Alkohol werden die Bakterien mit einem roten Farbstoff sichtbar gemacht.

**Glossar – Fortsetzung**

Hämodialyse	Blutwäsche.
Hämatothorax	Ansammlung von Blut im Brustkorb. Kann bei größeren Mengen die Lunge zusammendrücken.
Infektionsschutzgesetz (IfSG)	Ein Bundesgesetz. Es enthält unter anderem Regelungen zur Prävention nosokomialer Infektionen.
Inkubieren	Eine Probe, die möglicherweise Mikroorganismen enthält, wird auf oder in ein Nährmedium gebracht und bei etwa 37 C für festgelegte Zeit erwärmt (bebrütet).
Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD)	Von der Weltgesundheitsorganisation entwickeltes Kodierungssystem für Krankheiten und Todesursachen.
Koagulasenegative und koagulasepositive Staphylokokken	Staphylokokkenspezies unterscheiden sich in ihrer Fähigkeit, das Enzym Koagulase zu bilden. Koagulase lässt Blut gerinnen. Nur Staphylococcus aureus bildet Koagulase (koagulasepositiv). Die übrigen Staphylokokken werden als koagulasenegativ bezeichnet. Der wichtigste Vertreter dieser mehr als zehn Spezies umfassenden Gruppe ist Staphylococcus epidermidis.
Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO)	Die Aufgaben sind in § 23 Abs. 1 Infektionsschutzgesetz (IfSG) Nosokomiale Infektionen geregelt: Erstellung von Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen, zu betrieblich-organisatorischen und zu baulich-funktionellen Maßnahmen der Hygiene in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. Die Empfehlungen werden stetig weiterentwickelt und vom Robert Koch-Institut veröffentlicht.
Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS)	Wurde 1996 mit der Zielsetzung aufgebaut, Referenzdaten für das interne Qualitätsmanagement der teilnehmenden Krankenhäuser bereitzustellen. Mittlerweile ist KISS ein nationales Netzwerk mit mehr als 800 teilnehmenden Krankenhäusern.
Letalität	Tödlichkeit einer bestimmten Erkrankung.
Lichtungen und/oder Lumen	Freier Raum in einer Röhre oder einem Schlauch.
Macro-Costing	Methode der Kostenberechnung, die von einer aggregierten Leistungsbeschreibung (z. B. Krankenhaustage) ausgeht und die zugehörigen (durchschnittlichen) Kosten schätzt.
Matched-Pairs	Form des Matchings, bei dem jedem Fall eine Kontrollperson zugeordnet wird, die in den kontrollierten prognostisch relevanten Merkmalen identisch oder hinreichend ähnlich ist.
Matching	Matching ist ein Verfahren, bei dem zu allen Fällen Kontrollen gesucht werden, so dass Fall- und Kontrollgruppe bezüglich prognostisch relevanter Einflussfaktoren vergleichbar sind. Entscheidend für die Güte des Matchingverfahrens ist es, dass die Kontrollen möglichst zufällig aus einer großen Stichprobe potenzieller Kontrollen gezogen werden.
Metaanalyse	Statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Gesamtergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.
Micro-Costing	Methode der Kostenberechnung, die auf einer detaillierten Erfassung und Bewertung der eingesetzten Ressourcen und Leistungen basiert (bei Krankenhausaufenthalten z. B. Operation, diagnostische und therapeutische Leistungen, Medikamente, Pflege, Unterkunft und Verpflegung).

**Glossar – Fortsetzung**

Minimale Hemmkonzentration (MHK)	Die geringste Antibiotikumkonzentration, die das Wachstum von Mikroorganismen in der Kultur gerade noch verhindert. Eine Erhöhung der MHK bei einem mit Minocyclin und Rifampicin in Kontakt gekommenem Erreger im Vergleich zu Erregern ohne diesen Kontakt kann darauf hinweisen, dass der untersuchte Mikroorganismus gegen das Antibiotikum eine Resistenz entwickelt hat.
Minocyclin	Minocyclin ist ein dem Doxycyclin verwandtes Antibiotikum aus der Gruppe der Tetracycline. Tetracycline hemmen die Proteinsynthese. Sie wirken bakteriostatisch, d. h. sie hemmen das Bakterienwachstum.
Multistate Modell	Ein Verfahren, um komplexe stochastische Prozesse zu analysieren. Mit Multistate Modellen lassen sich Interdependenzen zwischen Prognosefaktoren, Interventionen (z. B. Einsatz von Minocyclin-Rifampicin-beschichteten versus einem Standard-Zentralvenenkatheter) und bisherigem Krankheitsverlauf aufdecken.
Neutropenie	Verminderung der neutrophilen (nicht anfärbbare Zellgranula tragenden) Granulozyten (für die Infektabwehr wichtige weiße Blutkörperchen).
Nosokomiale Infektion	Eine durch Mikroorganismen hervorgerufene Infektion, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer stationären oder ambulanten medizinischen Behandlung steht, sofern die Infektion nicht bereits vorher vorhanden war.
Odds Ratio (OR)	Chancenverhältnis: Bezeichnet das Verhältnis (Ratio) der Odds (Chancen), dass ein Ereignis oder Endpunkt in der experimentellen Gruppe eintritt, zu der Odds, dass das Ereignis in der Kontrollgruppe eintritt. Eine OR von 1 bedeutet, dass zwischen den Vergleichsgruppen kein Unterschied besteht. Bei ungünstigen Endpunkten zeigt eine $OR < 1$ , dass die experimentelle Intervention wirksam ist, um die Odds für das Auftreten dieser ungünstigen Endpunkte zu senken.
Outcome	Ergebnis.
Parenterale Ernährung	Die künstliche Ernährung erfolgt nicht über den Magen-Darmtrakt, sondern durch intravenöse Injektion oder Infusion.
Peripherer Zentralnervenkatheter	Der Zentralnervenkatheter wird peripher über eine Armvene, beispielsweise die Vena basilica oder cephalica bis in die Vena cava superior eingeführt.
Perkutan	Durch die Haut.
Phänotyp	Erscheinungsbild.
(Planktonische) Mikroorganismen	Einzelne Mikroorganismen in einer Flüssigkeit, im Gegensatz zu Mikroorganismen beispielsweise in einem Biofilm oder eine Kolonie.
Pneumothorax	Ansammlung von Luft im Brustkorb. Kann dazu führen, dass die Lunge teilweise oder völlig zusammenfällt, weil sie nicht mehr durch einen Unterdruck im Raum zwischen Lunge und Brustkorbwand ausgespannt ist.
Polytrauma	Schwer, gleichzeitig entstandene Verletzungen.
Primäre Sepsis	Sepsis, die nicht durch eine sich möglicherweise schon im Organismus befindliche Infektion hervorgerufen ist.
Qualitätskorrigiertes Lebensjahr (QALY)	Eine zusammengezogene Größe aus Quantität und Qualität der Restlebenserwartung eines Patienten. Bei der Berechnung wird die zu erwartende Lebensdauer mit einem an bestimmten Skalen gemessenen Lebensqualitätswert gewichtet.
Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Eine Studie, bei der die Patienten nach einem Zufallsverfahren auf die Interventions- bzw. die Kontrollgruppe verteilt (Randomisierung) und auf das Auftreten der festgelegten Endpunkte in den einzelnen Gruppen nachbeobachtet werden.

**Glossar – Fortsetzung**

Relatives Risiko (RR)	Effektmaß für dichotome Variablen. Das RR in einer Therapiestudie bezeichnet das Verhältnis zwischen dem Risiko in der experimentellen Gruppe und dem Risiko in der Kontrollgruppe. Ein RR von 1 bedeutet, dass zwischen den Vergleichsgruppen kein Unterschied besteht. Bei ungünstigen Ereignissen zeigt ein $RR < 1$ , dass die experimentelle Intervention wirksam ist, um das Auftreten von ungünstigen Ereignissen zu senken.
Ribonukleinsäure (RNA)	Genetisches Material. In der Regel einsträngiges Polymer aus Verbindungen spezieller Zucker mit Adenin, Guanin, Cytosin oder Uracil, die mit einem Phosphatrest verestert sind.
Rifampicin	Ein Antibiotikum, das die Synthese von Ribonukleinsäure (RNA) hemmt und durch diese tief greifende Störung Bakterien abtötend (bakterizid) wirkt.
Systemische entzündliche Wirtsreaktion (SIRS)	Eine systemische entzündliche Wirtsreaktion, kann verschiedene Ursachen haben und geht mit körperlichen Symptomen wie Fieber einher, engl. systemic inflammatory host response syndrome (SIRS). Eine besondere Form der schweren systemischen entzündlichen Wirtsreaktion ist die Sepsis. Die durch eine Infektion hervorgerufen wird.
Sepsis	Beschreibt ein Krankheitsbild mit den klinischen Zeichen einer Infektion im gesamten Organismus und den damit einhergehenden Reaktionen von Kreislauf, Atmung und Immunsystem sowie weiterer möglicherweise beteiligter Organe (umgangssprachlich Blutvergiftung).
Septitiden	Plural von Sepsis.
Simplified Acute Physiology Score (SAPS)	Wurde entwickelt, um in klinischen Studien eine Maßzahl für den physiologischen Zustand eines Patienten zu generieren. In klinischen Studien lassen sich mit dem Score Patienten bezüglich ihres allgemeinen Gesundheitszustands vergleichen und der Einfluss der Erkrankungsschwere untersuchen. In den SAPS gehen Aufnahmezustand, chronische Erkrankungen, Alter, physiologische und labormedizinische Messwerte ein.
Staphylococcus aureus	Grampositive Bakterien, die häufig in der Nasenschleimhaut nachgewiesen werden. Von dort aus können sie sich auf die Haut von Patienten und Klinikpersonal verbreiten. Staphylococcus aureus ist ein Erreger eitriger Infektionen der Haut, aber beispielsweise auch der Nasennebenhöhlen und der Ohren. S. aureus ist koagulasepositiv, dadurch kann er mit Eiweißsubstanzen (u. a. Fibrin) reagieren und sich so auf im Körper befindlichen Fremdkörper-Oberflächen ansiedeln. Der Erreger ist gegenüber äußeren Einflüssen sehr widerstandsfähig.
Staphylococcus epidermidis	Grampositive Bakterien, die zur Hautflora gehören und bei gesunden Menschen in der Regel keine Infektion hervorrufen. Sie gehören zu den koagulasenegativen Staphylokokken. Staphylococcus epidermidis kann außer septischen Erkrankungen beispielsweise Entzündungen der Herzinnenhaut (Endokarditis), der Hirnhaut (Meningitis), Harnwegsinfekte und Infektionen des Auges verursachen. Zu den koagulasenegativen Staphylokokken wie Staphylococcus epidermidis wird bei der Biofilmbildung ihre Fähigkeit hervorgehoben, die Anheftung fördernde und schützende extrazelluläre Substanzen zu bilden.
steady-state	Fließgleichgewicht; im Zusammenhang mit Biofilm: Gleichgewicht zwischen Vermehrung und Absterben der Bakterien.
Stratifizierung	Aufteilung einer Stichprobe in Schichten (sogenannte Strata), die bezüglich eines kontrollierten, prognostisch relevanten Einflussfaktors homogen sind.
Surveillance	Gezielte Erfassung und Bewertung festgelegter Ereignisse (etwa ZVK-assoziierte Sepsis).
Thrombose	Vollständiger oder teilweiser Verschluss von Blutgefäßen aufgrund einer dort stattfindenden Blutgerinnung.
Thrombophlebitis	Akute Thrombose (Gerinnungsbildung) in einer oberflächlichen Vene mit Entzündung der Gefäßwand.

## Glossar – Fortsetzung

Ultraschallkultur	Ein Kathetersegment wird in physiologische Kochsalzlösung gelegt und einige Sekunden Ultraschall ausgesetzt. Dadurch sollen alle dem Katheter anhaftenden Materialien mobilisiert werden. Ein Teil der Lösung wird dann in ein geeignetes Nährmedium verbracht.
Vitalfunktion	Körperfunktionen zur Sicherung der Lebensvorgänge des Organismus.
Zentrale Venen	Zu den zentralen Venen gehören die Schlüsselbeinvenen (Venae subclaviae), die inneren Drosselvenen (Venae jugularis internae), der Zusammenfluss dieser zu den Brachiocephalvenen sowie die obere und die untere Hohlvene (Vena cava superior und inferior). Sie werden in ihrer Gesamtheit auch als das im Brustkorb gelegene, herznahe und klappenlose Zentralvenensystem bezeichnet.
Zentraler Venenkatheter (ZVK)	Kunststoffschläuche, die dadurch charakterisiert sind, dass ihre Spitze (die Öffnung aus der die Wirkstoffe in den Körper eingebracht werden) in einer zentralen Vene liegt. Zu den zentralen Venen gehören die Schlüsselbeinvenen (Venae subclaviae), die inneren Drosselvenen (Venae jugularis internae), der Zusammenfluss dieser zu den Brachiocephalvenen sowie die obere und die untere Hohlvene (Vena cava superior und inferior).
Zentralvenenkatheter (ZVK)-Anwendungsrate	$[(\text{Anzahl ZVK-Tage}/\text{Anzahl Patiententage}) \cdot 100]$ .
Zentralvenenkatheter (ZVK)-assoziierte Sepsis/Blutbahninfektion	Blutbahninfektion mit kulturellem Nachweis pathogener Erreger im Blut von Patienten, mit klinischen Symptomen, bei denen ein ZVK liegt oder bei denen in den letzten 48 Stunden vor Beginn der Symptome ein ZVK lag. Die ermittelten Infektionsraten werden pro 1.000 ZVK-Tage angegeben. Der Begriff wird hauptsächlich in der Surveillance verwendet.
Zentralvenenkatheter (ZVK)-bezogene Blutbahninfektion	Blutbahninfektion, bei der auf der Basis mikrobiologischer oder molekularbiologischer Methoden ein Nachweis erbracht werden kann, dass es sich bei den Erregern aus peripherer Blutkultur und besiedeltem ZVK eindeutig um dieselben Erreger handelt. Der Begriff wird u. a. in den randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zur Wirksamkeit von Minocyclin-Rifampicin-beschichteten Zentralvenenkathetern verwendet.

## Zusammenfassung

### Hintergrund

In Deutschland sind zentrale Venenkatheter (ZVK) kommerziell verfügbar, die an der Katheteroberfläche mit den Antibiotika Minocyclin und Rifampicin beschichtet sind (MR-beschichtete ZVK).

### Forschungsfragen

In dieser Arbeit werden Fragen zur medizinischen Wirksamkeit, der Kosteneffektivität von MR-beschichteten ZVK sowie zu ethisch-sozialen und juristischen Implikationen ihrer Verwendung untersucht.

### Methodik

Im September 2011 wird eine systematische Literaturrecherche ohne zeitliche Begrenzung in 32 medizinischen Datenbanken durchgeführt. Die Literaturrecherche ergibt 737 Treffer.

### Ergebnisse

#### *Medizinische Bewertung*

Es liegen acht randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und 18 systematische Übersichtsarbeiten vor. Aufgrund der großen Zahl der Übersichtsarbeiten werden die sieben aktuellsten in die Bewertung einbezogen.

Trotz deutlicher methodischer Unterschiede weisen alle RCT auf protektive Effekte der MR-beschichteten ZVK im Vergleich zu herkömmlichen ZVK, aber auch im Vergleich zu anderen antimikrobiell beschichteten ZVK, hin. Diese sind allerdings oftmals statistisch nicht signifikant. Die Metaanalysen der systematischen Übersichtsarbeiten bestätigen die protektiven Effekte.

#### *Gesundheitsökonomische Bewertung*

Insgesamt liegen eine Kohortenstudie und drei Entscheidungsmodelle vor. Dabei handelt es sich um gesundheitsökonomische Studien, die auf der Basis von Primärstudien und konservativen Modellrechnungen zu Kosteneinsparungen durch den Einsatz MR-beschichteter ZVK kommen. Aussagen zur attributablen Mortalität sind aufgrund der heterogenen Modellgüte und widersprüchlicher Ergebnisse nicht möglich.

#### *Ethische, soziale, juristische Aspekte*

Aus ethischer Perspektive stellen sich Fragen zur Patientensicherheit und zur Resistenzentwicklung. Allerdings wird diese Problematik in den acht RCT allenfalls ansatzweise angesprochen.

### Schlussfolgerungen

Die Anwendung MR-beschichteter ZVK weist protektive Effekte auf und kann zu Kosteneinsparungen beitragen. Dennoch kann ihr Einsatz nicht uneingeschränkt empfohlen werden. Die große Zahl der systematischen Übersichtsarbeiten deutet darauf hin, dass noch Unklarheiten insbesondere in Bezug auf das Risiko von Resistenzentwicklungen bestehen. Denn In-vitro-Studien fanden Hinweise auf eine Resistenzentwicklung.

Zur einwandfreien Klärung der medizinischen Wirksamkeit ist ein größerer herstellerunabhängiger RCT erforderlich. Zudem sollten offene Fragen in Bezug auf eher seltene Ereignisse, wie allergische Reaktionen und Resistenzentwicklung auf der Basis einer Surveillance geklärt werden.



## Abstract

### Background

Central venous catheters (CVC) coated with the antibiotics minocycline and rifampin (MR-CVC) are commercially available in Germany.

### Research questions

This evaluation addresses questions on medical effectiveness, cost-efficiency, and ethical, social, and legal implications of MR-CVC.

### Methods

In September 2011, a systematic literature search of 32 medical databases was conducted. In total, 737 publications were identified.

### Results

#### *Medical evaluation*

Inclusion criteria were met by eight randomised controlled trials (RCT) and 18 systematic reviews. Due to the large number of identified systematic reviews only the seven latest reviews are included for the evaluation.

Despite distinct methodological differences all RCT show a protective effect of MR-CVC compared to standard CVC or other antimicrobially treated CVC. However, in most trials this benefit does not reach statistical significance. All systematic reviews conducted a metaanalysis. The pooled results confirm the beneficial effects of MR-CVC.

#### *Health economic evaluation*

One cohort study and three decision analytic models were identified for health economic evaluation. According to the economic analysis, cost savings can be realized by using MR-CVC. However, due to heterogeneous model characteristics and contradictory results it is not possible to evaluate attributable mortality.

#### *Ethical, social and legal aspects*

Ethical aspects, such as patient safety and the emergence of resistance to minocycline and rifampin are major concerns. However, the RCT address these issues only rudimentarily.

### Conclusion

The utilization of MR-CVC shows protective effects and contributes to cost savings. Nevertheless, the application of this technology can not be recommended without limitation. The large number of systematic reviews indicates uncertainties, especially regarding the risk for the development of resistance. One reason is that in-vitro studies did find indications for the emergence of resistant strains.

To clarify the medical effectiveness, a larger RCT conducted without manufacturers support is essential. Questions concerning the risk of allergic reactions and the possible emergence of resistant strains should be clarified by surveillance.





## Hauptdokument

### 1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Zentrale Venenkatheter (ZVK) werden in der Intensivmedizin routinemäßig eingesetzt. Sie gehören zu den häufig genutzten Medizinprodukten. ZVK werden zu therapeutischen und diagnostischen Zwecken verwendet. Beispiele für Indikationen in der Intensivmedizin sind nach Szibor-Kriesen et al.<sup>163</sup>

- Intravenöse Medikamentengabe
- Gabe von spezifischen Flüssigkeiten, wie z. B. Elektrolytlösungen (Natriumkarbonat oder Kaliumchlorid), und hochkalorische Glukose- oder Aminosäureinfusionen zur künstlichen (parenteralen) Ernährung.
- Invasive Überwachung (z. B. zentraler Venendruck).

ZVK sind mit Komplikationsrisiken verbunden. Ein wesentliches Risiko sind ZVK-assoziierte Blutbahninfektionen, d. h. Blutbahninfektionen, die im Zusammenhang mit einem liegenden Katheter auftreten. Für 2008 ist auf deutschen Intensivstationen von ca. 4,8 Millionen ZVK-Tagen auszugehen<sup>51, 52</sup>. Die Infektionsrate wird in der Literatur mit zwei bis fünf Infektionen pro 1.000 Kathetertagen beziffert<sup>49, 82</sup>. In Deutschland wird eine Infektionsrate von 1,3 bis 2,1 Blutbahninfektionen pro 1.000 ZVK-Tagen angenommen, was 2010 ca. 6.000 bis ca. 10.000 Fälle an ZVK-assoziierten Blutbahninfektionen bedeutet (vgl. 2.2 Epidemiologie). Dies sind etwa 10 % aller Infektionen auf Intensivstationen<sup>52</sup>. Die Studienlage zu den Kosten der ZVK-assoziierten Blutbahninfektionen ist uneinheitlich. Die Schätzungen variieren zwischen 6.000 und 56.000 USD je ZVK-assoziiertes Blutbahninfektion<sup>10, 38, 37, 145, 171</sup>. Auch die Auswirkungen der Blutbahninfektionen auf die Mortalität sind nicht eindeutig – es werden attributable Mortalitätsraten zwischen < 1 % und 25 % angegeben<sup>10, 16, 24, 65, 137, 104</sup>.

ZVK-assoziierte Infektionen werden durch unterschiedliche Keime hervorgerufen. Die häufigsten in Deutschland nachgewiesenen Erreger sind: koagulasenegative Staphylokokken (37,9 %), Enterokokken (19,1 %) und Staphylococcus aureus 14,0 %<sup>113</sup>. ZVK-assoziierte Infektionen können grundsätzlich auf vier Infektionswegen entstehen<sup>78, 116</sup>: (1) Bei und nach dem Anlegen (Insertion) des Katheters können Hautkeime in die Kathetereintrittsstelle gelangen und sich entlang der Außenseite des ZVK ansiedeln (extraluminäre Kolonisation), (2) Erreger wandern vom Katheterverbindungsstück ausgehend über das Innenlumen des Katheters in die Blutbahn (intraluminäre Kolonisation), (3) der Katheter wird von einem katheterfernen Infektionsherd mit Keimen besiedelt, (4) kontaminierte Infusionslösungen können den Katheter infizieren (selten).

Durch die Einhaltung von Hygieneregeln lassen sich die Infektionsraten deutlich reduzieren. Es werden aber Unterschiede in den Infektionsraten zwischen Zentren identifiziert. Diese Unterschiede lassen darauf schließen, dass sich in Kliniken mit hohen Infektionsraten ein erhebliches Verbesserungspotenzial ergibt<sup>49</sup>. Zu den Hygieneregeln gehören Händedesinfektion vor jeder Manipulation am Katheter, Hautdesinfektion vor ZVK-Anlage mit hinreichender Einwirkzeit, strenge Barrieremaßnahmen beim Legen der zentralen Zugänge, laufende Überprüfung der Indikation und konsequente Entfernung unnötiger Katheter. Auch an welcher Vene der ZVK gelegt wird, hat Auswirkungen auf die Infektionsrate (empfohlen wird die Vena subclavia)<sup>78</sup>.

Darüber hinaus existieren antimikrobiell beschichtete bzw. imprägnierte ZVK, die eine Reduktion der Infektionsraten versprechen. Etabliert sind drei Kathetertypen mit verschiedenen Beschichtungen bzw. Imprägnierungen: (1) Chlorhexidin, Silber-Sulfadiazin (CHSS), (2) Minocyclin-Rifampicin (MR) und (3) Silberionen-Platin, Karbon (SPK). MR (als Antibiotikakombination) unterscheidet sich von SPK und CHSS im Wirkmechanismus. Damit werden auch unterschiedliche Wirkungen und Nebenwirkungen erwartet. In klinischen Studien wird hypothesiert, dass die Infektionsraten durch MR-beschichtete Katheter deutlich gesenkt werden können – auch im Vergleich mit SPK- und CHSS-Kathetern. Allerdings wird das methodische Vorgehen in den Studien teilweise kritisiert. Zudem werden allergische Reaktionen und langfristig Resistenzenentwicklungen befürchtet. Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) gibt derzeit keine Empfehlung für MR-beschichtete ZVK<sup>78</sup>.

Dementsprechend ist eine systematische Bewertung der verfügbaren Literatur erforderlich, bei der auch die Auswirkungen auf die Kosten und Kosteneffektivität in Deutschland untersucht werden sollen. Außerdem sind ethische, soziale und juristische Implikationen zu prüfen.

## 2 Wissenschaftlicher Hintergrund

### 2.1 Beschreibung der Zielkondition

Die Zielkondition des vorliegenden HTA-Berichts (HTA = Health Technology Assessment) ist die ZVK-assoziierte Blutbahninfektion intensivmedizinisch betreuter Patienten. Um diese Zielkondition näher zu beschreiben, wird einleitend zunächst der Kontext Intensivmedizin skizziert und danach die Technologie ZVK. Beides ist wesentlich für das Verständnis der Infektionswege, des Erregerspektrums sowie der Präventions- und Behandlungsoptionen.

Patienten, bei denen lebenswichtige Körperfunktionen gefährdet, gestört oder ausgefallen sind, werden in Krankenhäusern auf einer Intensivstation versorgt. Intensivstationen sind spezielle Einrichtungen, die räumlich, personell und apparativ so ausgestattet sind, dass ein Höchstmaß an Überwachung, Pflege und/oder Behandlung von Patienten mit potenziell lebensbedrohlichen Erkrankungen oder Komplikationen möglich ist. Nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und des Berufsverbands Deutscher Anästhesisten (BDA) gehören zu den intensivpflichtigen Zuständen beispielsweise akutes Leber-, Lungen- oder Herzversagen<sup>35</sup>. Eine intensivmedizinische Versorgung kann aber auch bei akuten Stoffwechselstörungen, akuten schweren neurologischen Störungen, bei Polytrauma, schweren Verbrennungen sowie zur postoperativen Überwachung und Stabilisierung erforderlich sein<sup>35</sup>.

Im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung spielen ZVK eine wichtige Rolle. Sie ermöglichen die langfristige und kontinuierliche Verabreichung von größeren Flüssigkeitsmengen und Medikamenten, insbesondere von stark venenreizenden Infusionsflüssigkeiten, sowie die Überwachung des zentralen Venendrucks<sup>163, 12, 78</sup>.

#### 2.1.1 Zentrale Venenkatheter (ZVK)

ZVK sind Kunststoffschläuche, in der Regel aus Polyurethan oder Silikon<sup>78</sup>, und stehen in unterschiedlicher Stärke und Länge zur Verfügung. ZVK sind dadurch charakterisiert, dass ihre Spitze – und damit die Öffnung, aus der die Wirkstoffe in den Körper eingebracht werden – in einer zentralen Vene liegt. Zu den zentralen Venen gehören die Schlüsselbeinvenen (Venae subclaviae), die inneren Drosselvenen (Venae jugularis internae), der Zusammenfluss dieser zu den Brachiocephalvenen sowie die obere und die untere Hohlvene (Vena cava superior und inferior). Sie werden in ihrer Gesamtheit auch als das im Brustkorb gelegene, herznahe und klappenlose Zentralvenensystem bezeichnet<sup>163</sup>.

Die zentralen Venen besitzen einen im Vergleich zu peripheren Venen größeren Durchmesser (16 bis 20 mm) und transportieren daher größere Blutmengen. Dadurch werden eingebrachte Flüssigkeiten schnell verdünnt. Über einen ZVK können damit auch solche Flüssigkeiten bzw. Substanzen verabreicht werden, die unverdünnt das Endothel der Venen schädigen und/oder zur Bildung von Thrombosen führen oder deren Zielort das Herz ist. Solche Flüssigkeiten bzw. Substanzen sind beispielsweise Elektrolytlösungen (Natriumkarbonat oder Kaliumchlorid), hochkalorische Glukose- oder Aminosäureinfusionen zur künstlichen (parenteralen) Ernährung oder auch kreislauf- oder herzwirksame Medikamente (unter anderem Katecholamine)<sup>163</sup>.

Es gibt ZVK mit bis zu sechs Lichtungen, über die dann bis zu sechs verschiedene Infusionssysteme angeschlossen und Infusionen verabreicht werden können<sup>78</sup>. Leitlinien empfehlen jedoch, Katheter mit so wenigen Lumen wie möglich zu benutzen<sup>78, 116, 128</sup>.

ZVK können auf verschiedene Weise gelegt werden: Internationale Leitlinien<sup>9, 74, 78, 116, 128</sup> empfehlen den Zugang über die Schlüsselbeinvene (Vena subclavia) oder die Drosselvene (Vena jugularis interna), mit Bevorzugung der Vena subclavia. Ein ZVK kann zudem über die in der Leiste oberflächennah verlaufende Femoralvene (Vena femoralis) oder aber auch über periphere Venen, beispielsweise des Arms, gelegt werden. Ausgehend vom gewählten Zugang wird der ZVK in Richtung des Herzens vorgeschoben, bis die Katheterspitze in der oberen Hohlvene (Zugang über Venen der oberen Körperhälfte) bzw. der unteren Hohlvene (Zugang über Venen der unteren Körperhälfte) zu liegen kommt. Die Lage der Katheterspitze kann durch Röntgen, Ultraschall oder ein Elektrokardiogramm (EKG) kontrolliert werden.

Katheter können als sogenannter getunnelter ZVK gelegt werden, dazu werden sie nach dem Eintritt in die Haut ein Stück durch das Unterhautgewebe geführt und treten erst dann in die Vene ein. Getunnelte ZVK erfordern einen chirurgischen Eingriff.

Unabhängig von dem im Einzelfall gewählten Zugang (untere oder obere Körperhälfte, nicht-getunnelt oder getunnelt) wird beim Legen eines ZVK immer die Haut durchdrungen, d. h. die körperliche Integrität verletzt. Daher handelt es sich um eine invasive Technologie (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Arten von Kathetern für zentralvenösen Zugang<sup>116</sup>**

Kathetertyp	Zugang über	Länge
Nicht-getunnelter ZVK	Perkutan (über die Haut) in eine zentrale Vene eingeführt (Vena subclavia, jugularis interna) oder in Femoralvene	≥ 8 cm abhängig von Patientengröße
Getunnelter ZVK	Über einen Hauttunnel eingeführt in eine Vena subclavia, Vena jugularis interna oder Vena femoralis	≥ 8 cm abhängig von Patientengröße
Peripher eingeführter ZVK	Eingeführt über Vena basilica oder cephalica oder brachiale Vene bis in Vena cava superior	≥ 20 cm abhängig von Patientengröße

ZVK = Zentraler Venenkatheter.

### Komplikationen von ZVK

ZVK sind mit dem Risiko von mechanischen, thrombotischen und infektiösen Komplikationen verbunden<sup>96, 163</sup>.

- Mechanische Komplikationen können sowohl beim Legen des ZVK als auch beim liegenden ZVK auftreten. Zu den häufigsten mechanischen Komplikationen, die beim Anlegen des ZVK auftreten können, gehören die Punktion einer Arterie und das Anstechen der Brusthöhle mit der Folge von Hämato- und/oder Pneumothorax. Weitere Komplikationen bei oder kurz nach dem Legen des ZVK sind Blutergüsse, Perforation von Gefäßen oder des Herzens, Herzrhythmusstörungen sowie Reizungen des Nervengeflechts. Eine seltene, aber potenziell fatale Komplikation ist eine Luftembolie. Beim liegenden ZVK kann es zur Fehllagerung oder Wanderung der Katheterspitze, zur Einengung des Lumens (beispielsweise durch den Druck einer Rippe) oder zum Katheterbruch kommen.
- Thrombotische Komplikationen treten auf, wenn die Blutgefäßlichtung durch Fibrin- oder Blutgerinnsel verlegt wird. Insbesondere in peripheren Gefäßen angelegte zentralvenöse Zugänge verengen den Gefäßdurchmesser, sodass mit zunehmender Liegedauer die Neigung zu Thrombose und Venenentzündung steigt. Gerinnsel können sich auch an kleinen Gefäßwandverletzungen bilden, die durch Katheterkontakt entstehen können. Thrombosen bergen die Gefahr, dass Teile des Gerinnsels mit dem Blutstrom weggeschwemmt werden und zu Gefäßverschlüssen an anderer Stelle führen können, z. B. als Lungenembolie.
- Infektionen sind eine dritte Gruppe von ZVK-assoziierten Komplikationen. Eine Infektion ist definiert als eine entzündliche Reaktion auf die Präsenz oder Invasion von Mikroorganismen in normalerweise sterilem Gewebe<sup>11</sup>.

Zur Häufigkeit mechanischer und thrombotischer Komplikationen existieren heterogene Zahlen, die auf verschiedenen Studien basieren. Einen groben Anhaltspunkt zur Einordnung liefert die systematische Übersichtsarbeit von Szibor-Kriesen et al.<sup>163</sup>. Demnach kommt es bei 5 % bis 19 % der gelegten Katheter zu mechanischen und bei 2 % bis 26 % zu thrombotischen Komplikationen. Besser untersucht ist die Häufigkeit von ZVK-assoziierten Infektionen, die im Abschnitt 2.2 Epidemiologie näher behandelt wird.

### Infektionswege

Ein ZVK ist eine invasive Technologie. Die Stelle, an der die Haut durchdrungen wird, bildet eine Eintrittspforte für Krankheitserreger. Gleichzeitig stellt der im Körper liegende Katheter einen Fremdkörper dar, dessen äußere und innere Oberflächen von Mikroorganismen besiedelt werden können. Vier Infektionswege können zu einer ZVK-assoziierten Infektion oder Sepsis führen<sup>78, 116</sup>:

1. Das Eindringen von Hautkeimen an der Einstichstelle (bei der Anlage des ZVK oder später über den an der Außenfläche liegenden Katheterteil) und die anschließende Besiedlung der Katheterspitze stellen den häufigsten Infektionsweg dar. Die Keimdichte auf der Haut der Patienten wird dabei als ein wichtiger Risikofaktor für Blutbahninfektionen angesehen.
2. Die direkte Übertragung von Krankheitskeimen wird durch kontaminierte Hände oder Instrumente bei der Manipulation am Verbindungsstück verursacht. Die Gefahr dieses Infektionswegs steigt mit der Liegedauer des ZVK.
3. Keime können die Oberfläche des Katheters durch einen katheterfernen Infektionsherd besiedeln (hämatogene Streuung). Dieser Infektionsweg wird als weniger häufig eingeschätzt.
4. Durch Infusionslösungen, die Keime enthalten, können diese in den Katheter gelangen. Dieser Infektionsweg wird als eher selten eingeschätzt.

Welcher Weg zu einer ZVK-Infektion geführt hat, kann mitunter erst retrospektiv eruiert werden, wenn es gelingt, den Ort der Besiedlung und/oder einen Erreger nachzuweisen (vgl. unten, Abschnitt 2.1.2 Erregerspektrum).

Zur Vermeidung von Katheter-assoziierten Infektionen wurden Leitlinien erstellt, die umfassend die notwendige Hygiene und das Prozedere für das Anlegen und den Umgang mit dem Katheter beschreiben<sup>78, 96, 116</sup> (vgl. auch 2.4 Intervention).

### Biofilm

Katheteroberflächen stellen im Organismus einen Fremdkörper dar, an dem sich Substanzen, wie Fibronektin und Eiweißmoleküle (Albumin), aus dem Blutstrom ablagern können. Daran können sich unter dem Einfluss mehrerer weiterer Faktoren Mikroorganismen anheften und mit der Zeit einen Biofilm bilden<sup>39, 166</sup>.

In-vitro-Modellversuche zu Biofilmen zeigen, dass mehrere Faktoren die zunächst lockere Anheftung von Mikroorganismen beeinflussen. Zu ihnen zählen beispielsweise die enge Annäherung an die Oberfläche (< 1 nm) und elektrostatische Anziehungskräfte<sup>27</sup>.

Mit der Anheftung als erstem Schritt aktivieren Mikroorganismen eine Vielzahl ihrer Gene und verändern ihr Erscheinungsbild (Phänotyp)<sup>39</sup>. In der nächsten Entwicklungsphase des Biofilms werden von den Mikroorganismen extrazelluläre polymere (langkettige) Substanzen (Polysaccharide, Phospholipide sowie Glyoproteine) gebildet, die die Mikroorganismen zusammenhalten und helfen, einen widerstandsfähigen Komplex auszubilden. In dieser von flüssigkeitsführenden Kanälen durchzogenen Matrix vermehren sich Mikroorganismen und bilden pilz- oder pyramidenförmige Mikrokolonien aus. Dabei nutzen sie eine molekular gesteuerte Kommunikation (quorum sensing), um die Dichte der Besiedlung zu regulieren. Die Mikroorganismen machen etwa 15 % des Volumens eines Biofilms aus<sup>39</sup>. Mit der Reifung des Biofilms, der auch unterschiedliche Mikroorganismen enthalten kann, bildet sich eine widerstandsfähige oberflächliche Schleimschicht<sup>27</sup>.

Bezüglich ihrer Wachstumsrate, ihrer Genexpression und ihres Stoffwechsels unterscheiden sich Mikroorganismen, die in einem Biofilm leben, von einzeln lebenden (planktonischen) Mikroorganismen. Die Keime in den unteren Schichten reduzieren ihren Stoffwechsel aufgrund des Sauerstoff- und Nährstoffmangels stark. In den anderen Schichten passen sie sich mit ihrem Stoffwechsel an den Nährstoff- und Schadstoffgehalt der Umgebung an. Nach Erreichen eines Steady-state im reifen Biofilm können Mikroorganismen aus den oberflächlichen Schichten in die Umgebung verbreitet werden. Schwärme einzelner Bakterien oder Bakterienklumpen können sich ablösen und zur planktonischen und somit infektionsfähigen Form umwandeln<sup>27</sup>. Bei einem infizierten ZVK führt das zur Verbreitung der Bakterien über die Blutbahn und kann eine lokale oder eine systemische Infektion verursachen.

Mit der Bildung eines Biofilms geht eine erhöhte Widerstandsfähigkeit der beteiligten Mikroorganismen gegen äußere Einflüsse einher, beispielsweise gegenüber einer Behandlung mit Antibiotika. Diese Widerstandsfähigkeit besteht auf mehreren Ebenen und ist mit der Aktivierung spezieller Gene verbunden<sup>27</sup>:

- Die Schleimschicht bildet eine Barriere, die antimikrobielle Substanzen schwer durchdringen können. Außerdem können Antibiotika durch im Biofilm gebundene Enzyme inaktiviert werden.

- Mikroorganismen an der Basis des Biofilms reduzieren ihre Stoffwechselaktivität, stellen ihre Zellteilung ein und sind dann gegen Antibiotika nahezu unempfindlich. Zu einer erhöhten Unempfindlichkeit können auch Signale aus vermehrtem oberflächlichem Wachstum beitragen (quorum sensing).
- Erreichen Antibiotika im Biofilm nicht die zur Abtötung der Mikroorganismen erforderliche Konzentration, können Mikroorganismen genetische Resistenzmechanismen entwickeln (beispielsweise die Bildung von Membranpumpen zum Ausschleusen von Antibiotika aus dem Mikroorganismus).

Intravenös verabreichte Antibiotika können daher nur die in den äußeren Schichten des Biofilms angesiedelten Mikroorganismen erreichen und abtöten, nicht aber die in tieferen Schichten angesiedelten. So können die im Verbund des Biofilms lebenden Mikroorganismen gegen Antibiotika unempfindlich sein, auch wenn die Keime in einzeln lebender Form gegen die Antibiotika empfindlich wären<sup>27, 166</sup>. Insofern stellen Biofilme eine eigene Lebensform dar, die über eine eigene Binnerversorgung und einen Schutz gegen äußere Einflüsse verfügt.

Für die Besiedlung des Katheters und die Bildung des Biofilms wird, wenn Mikroorganismen mit ihm in Kontakt kommen, ein Zeitraum von drei Tagen angenommen<sup>39</sup>. In den ersten zehn Tagen wird der Biofilm vorwiegend an der äußeren Oberfläche des liegenden Katheters ausgebildet, später bilden sich Biofilme besonders in der Lichtung, d. h. im Katheterinneren<sup>39</sup>.

### 2.1.2 Erregerspektrum

Das Erregerspektrum von ZVK-assoziierten Infektionen umfasst zu einem großen Teil sog. apathogene oder opportunistische Erreger. Opportunistische Erreger führen bei Gesunden nicht oder nur selten zu Infektionen und/oder Erkrankungen, können aber für intensivmedizinisch betreute Patienten gefährlich werden, da diese meist eine erheblich geschwächte Infektabwehr haben<sup>69</sup>. Weiterhin sind oft Erreger beteiligt, die primär gegenüber einzelnen Antibiotika resistent sind oder auch Resistenz gegenüber u. U. mehreren Antibiotika erworben haben (Multiresistenz).

Die Besiedlung der Oberfläche von ZVK erfolgt vorrangig über die Haut an der Eintrittsstelle<sup>126, 167</sup>. Daher sind an der Besiedlung der Oberfläche von ZVK vor allem Bakterien beteiligt, die zur Hautflora des Patienten gehören. Wichtigster Vertreter ist *Staphylococcus epidermidis*, der bei gesunden Menschen in der Regel keine Infektion hervorruft. *Staphylococcus epidermidis* verursacht bei einer Infektion außer septischen Erkrankungen beispielsweise Entzündungen der Herzinnenhaut (Endokarditis), der Hirnhaut (Meningitis), Harnwegsinfekte und Infektionen des Auges<sup>162</sup>. Hinzu kommt *Staphylococcus aureus*, ein gegenüber äußeren Einflüssen sehr widerstandsfähiger Erreger, der häufig in der Nasenschleimhaut nachgewiesen werden kann. Von dort aus kann er sich auf die Haut von Patienten und Klinikpersonal verbreiten<sup>40</sup>. *Staphylococcus aureus* ist ein Erreger eitriger Infektionen der Haut, aber beispielsweise auch der Nasennebenhöhlen und Ohren. Staphylokokken werden vor allem bei Kathetern nachgewiesen, die weniger als sieben Tage liegen<sup>126, 167</sup>.

Staphylokokken gehören zu den grampositiven Bakterien und werden nach ihrer Fähigkeit, Gerinnungsfaktoren zu aktivieren, in zwei Gruppen unterteilt: koagulasepositive und -negative. *Staphylococcus aureus* ist der wichtigste Vertreter der ersten Gruppe. Als koagulasepositiver Keim kann er mit mehreren der auf der Katheteroberfläche anhaftenden Eiweißsubstanzen (u. a. Fibrin) reagieren und sich so auf der Oberfläche ansiedeln. Zu den koagulasenegativen Staphylokokken, wie *Staphylococcus epidermidis*, wird bei der Biofilmbildung ihre Fähigkeit hervorgehoben, die adhäsionsfördernde (Anheftung fördernde) und schützende extrazelluläre Substanzen zu bilden<sup>116</sup>.

Regional unterschiedlich große Anteile der Staphylokokkenstämme sind resistent gegenüber den gängigen und früher wirksamen Antibiotika aus der Gruppe der Betalactamantibiotika mit Methicillin als Hauptvertreter. Sie werden daher als Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Methicillin-resistenter *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) bezeichnet. Köck et al.<sup>76</sup> berichten auf der Basis von Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), dass „...in Deutschland der Anteil von MRSA an allen *S. aureus*-Isolaten aus Blutkulturen [...] seit mehreren Jahren stabil bei 16–20 % liegt“. Bei einer Untersuchung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie

2007 waren von den vorwiegend aus Deutschland stammenden Staphylococcus epidermidis-Isolaten fast 75 % methicillinresistent<sup>79</sup>.

Bei der Besiedlung der Katheterlichtung spielen Darmkeime eine wichtige Rolle. Hierfür machen Percival und Kite<sup>126</sup> die Verunreinigung der Katheteranschlüsse durch nicht ausreichend desinfizierte Hände des Personals beim Ansetzen von Infusionslösungen verantwortlich. Zu den Keimen gehören beispielsweise Klebsiella pneumoniae und Enterobacter. Auch das feuchtigkeitsliebende Stäbchenbakterium Pseudomonas aeruginosa, die zur Körperflora gehörenden Acinetobacter, Corynebakterien sowie Propionibakterien und der Hefepilz Candida albicans werden in infizierten Kathetern gefunden<sup>126</sup>. Bei Pseudomonaden, Enterobakterien und dem Hefepilz Candida albicans wird die Biofilmbildung durch die Produktion schützender extrazellulärer Substanzen gefördert<sup>116</sup>.

Bei den gramnegativen Keimen (Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter) besteht eine primär geringe Empfindlichkeit und/oder auch zunehmende Resistenz gegen Antibiotika. In der neuen Definition des RKI<sup>139</sup> werden sie danach unterschieden, ob sie gegen drei oder vier der üblicherweise gegen sie wirksamen Antibiotika Resistenzen aufweisen – unabhängig davon, über welchen Mechanismus die Resistenz vermittelt wird.

Bei intensivmedizinisch betreuten Patienten mit Zeichen einer Infektion, bei denen in etwa der Hälfte der Fälle Erreger nachgewiesen werden können, handelte es sich nach Engel et al.<sup>42</sup> um grampositive (55,7 %) oder um gramnegative Bakterien (54,1 %). Daneben sind auch Hefepilze an 17,8 % der Infektionen beteiligt. Im Unterschied dazu treten im Erregerspektrum ZVK-assoziiertes Sepsisfälle grampositive Erreger deutlich häufiger auf (vgl. Tabelle 2<sup>113</sup>). Aufgeführt sind Erregertypen, die bei den an das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) gemeldeten Fällen am häufigsten im Rahmen einer ZVK-assoziierten Sepsis identifiziert wurden.

**Tabelle 2: Erregerspektrum bei ZVK-assoziiertes Sepsis (2006 bis 2011; eigene Darstellung nach NRZ<sup>113</sup>)**

Erreger	Anteil an ZVK-assoziiertes Sepsis	
	Als alleiniger Erreger	Beteiligung an allen Infektionen*
<b>Grampositiv (gesamt)</b>		<b>71,0 %</b>
Koagulasenegative Staphylokokken	32,6 %	37,9 %
Staphylococcus aureus (gesamt)	K. A.	14,0 %
– Darunter MRSA (Anteil an allen Staph. aureus)	K. A.	– 38,1 %
Enterococcus species pluralis	13,6 %	19,1 %
<b>Gramnegativ (gesamt)</b>		<b>17,8 %</b>
Klebsiella species pluralis	K. A.	5,1 %
Escherichia coli	K. A.	4,8 %
Enterobacter species pluralis	K. A.	4,2 %
Pseudomonas aeruginosa	K. A.	3,7 %
<b>Pilze (gesamt)</b>		<b>8,0 %</b>
Candida albicans	4,2 %	5,7 %
Andere Candida species	K. A.	2,3 %

K. A. = Keine Angabe. MRSA = Methicillin-resistente Staphylococcus aureus. NRZ = Nationales Referenzzentrum für Surveillance nosokomialer Infektionen. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

\* Mehrfachnennungen möglich.

### Nosokomiale Infektion

ZVK-Infektionen sind nosokomiale Infektionen, da sie im Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stehen. Bei Infektionen im Krankenhaus ist zwischen Infektionen zu unterscheiden, die die Patienten schon vor der Krankenhausbehandlung hatten und den sogenannten nosokomialen Infektionen, also Infektionen die im zeitlichen Zusammenhang mit der Krankenhausbehandlung aufgetreten sind. Der Begriff „nosokomiale Infektion“ bezeichnet nach § 2 Nr. 8 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG): „eine Infektion mit lokalen oder systemischen Infektionszeichen als Reaktion auf das Vorhandensein von Erregern oder Toxinen, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer stationären oder einer ambulanten medizinischen Maßnahme steht, soweit die Infektion nicht bereits vorher bestand.“ Dabei

ist zu berücksichtigen, dass eine Einstufung als nosokomiale Infektion nicht beinhaltet, dass die medizinische Behandlung die Infektion verursacht hat, und nicht mit ärztlichem oder pflegerischem Verschulden gleichzusetzen ist<sup>53</sup>.

Aus den Ergebnissen der repräsentativen NIDEP 1-Studie (Nosokomiale Infektionen in Deutschland) geht hervor, dass die drei häufigsten nosokomialen Infektionen Harnwegsinfektionen (40 %), Infektionen der unteren Atemwege (20 %) und postoperative Wundinfektionen (15 %) sind. Die primäre Sepsis folgt an vierter Stelle mit einer Häufigkeit von 8 %<sup>53</sup>.

Intensivmedizinisch betreute Patienten sind einem hohen Risiko für nosokomiale Infektionen ausgesetzt. So wird die Punktprävalenz nosokomialer Infektionen in deutschen Krankenhäusern in der 1994 durchgeführten NIDEP 1-Studie mit 3,5 % angegeben, ist aber auf Intensivstationen mit 15,3 % mehr als viermal so hoch<sup>53</sup>. Eine aktuellere Studie untersuchte mit einem ähnlichen Vorgehen die Punktprävalenz nosokomialer Infektionen auf deutschen Intensivstationen 2003 und 2004<sup>42</sup>: hier wiesen 16,2 % der intensivmedizinisch betreuten Patienten eine nosokomial erworbene Infektion auf. Die allermeisten dieser Infektionen (70,3 %) wurden auf der Intensivstation erworben.

Die besondere Problematik nosokomialer Infektionen besteht darin, dass viele der sie verursachenden Erreger gegen wichtige Antibiotika resistent sind<sup>79</sup>.

### 2.1.3 Formen der ZVK-Infektion

Eine ZVK-Infektion kann lokal, im Bereich der Eintrittsstelle, und/oder systemisch, d. h. den ganzen Körper betreffend, sein. Eine lokale Infektion macht sich durch Schmerzen, Verhärtung und ggf. auch durch Eiter im Bereich der Eintrittsstelle bemerkbar. Als Tunnelinfektion kann sie sich über den Bereich ausdehnen, in dem der Katheter in der Haut liegt<sup>9</sup>. Ist eine Infektion nicht nur lokal begrenzt, sondern betrifft den gesamten Körper spricht man von Sepsis, umgangssprachlich Blutvergiftung. In der Literatur finden sich die Begriffe Sepsis und Blutbahninfektion, die nicht eindeutig voneinander abgegrenzt werden. Zwar betont der Terminus „Sepsis“ eher die klinische Symptomatik; bei dem Begriff „Blutbahninfektion“ steht der Erregernachweis im Vordergrund; allerdings werden beide Bezeichnungen durchaus auch synonym verwendet. Für den Begriff „Sepsis“ werden international Definitionen gebraucht, die klinische Aspekte und einen ggf. vorliegenden Erregernachweis beinhalten<sup>11, 136</sup>, aber auch Definitionen, die sich in erster Linie auf den Erregernachweis stützen. Aus diesem Grund wird im folgenden Abschnitt eine begriffliche Klärung vorgenommen.

#### Sepsis

Die Sepsis ist eine komplexe systemische entzündliche (inflammatorische) Wirtsreaktion des Körpers auf eine Infektion<sup>11, 136</sup>. Der Begriff Sepsis beschreibt ein Krankheitsbild mit den klinischen Zeichen einer Infektion und den damit einhergehenden Reaktionen von Kreislauf, Atmung und Immunsystem sowie weiterer möglicherweise beteiligter Organe. Traditionell wurde der Terminus Sepsis auch benutzt, wenn sich in der Blutkultur keine Erreger nachweisen ließen<sup>114</sup>.

Ein Anliegen der Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) war es, zu einer Standardisierung der Definitionen zu kommen<sup>11</sup>. So wurde die Sepsis als Schnittmenge einer SIRS und einer Infektion definiert. Eine systemische entzündliche Wirtsreaktion kann auch aus anderen Gründen als einer Infektion auftreten.

Eine entsprechend stärker an klinischen Symptomen orientierte Definition nach den Kriterien der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz<sup>11</sup> wird in der Leitlinie der Deutschen-Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin verwendet<sup>136</sup>. Wie in Tabelle 3 dargestellt, stützen sich die jeweiligen Definitionen auf Kombinationen aus Vitalparametern, Laborwerten, Kreislaufdaten und Organfunktionen und lassen eine schrittweise Annäherung an die Diagnose zu.



**Tabelle 3: Diagnosekriterien für Sepsis und septischen Schock entsprechend den ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz-Kriterien<sup>11, 136</sup>**

Begriff	Kriterien
I. Nachweis der Infektion	Diagnose einer Infektion über mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien
II. SIRS (mindestens 2 Kriterien)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber (<math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>) oder Hypothermie (<math>\leq 36^{\circ}\text{C}</math>) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung</li> <li>• Tachykardie: Herzfrequenz <math>\geq 90/\text{min}</math></li> <li>• Tachypnoe: Frequenz <math>\geq 20/\text{min}</math> oder Hyperventilation (<math>\text{PaCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa} / \leq 33 \text{ mmHg}</math>)</li> <li>• Leukozytose (<math>\geq 12.000/\text{mm}^3</math>) oder Leukopenie (<math>\leq 4.000/\text{mm}^3</math>) oder 10 % unreife Neutrophile im Differentialblutbild</li> </ul>
III. Akute Organfunktionsstörungen (mindestens 1 Kriterium)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz (Wachheit), Desorientiertheit, Unruhe, Delirium</li> <li>• Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl <math>\leq 100.000/\text{mm}^3</math>. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutungen oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein</li> <li>• Arterielle Hypoxämie: <math>\text{PaCO}_2 \leq 10 \text{ kPa} (\leq 75 \text{ mmHg})</math> unter Raumluft oder ein <math>\text{PaCO}_2/\text{FIO}_2</math>-Verhältnis von <math>\leq 33 \text{ kPa} (\leq 250 \text{ mmHg})</math> unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein</li> <li>• Renale Dysfunktion: Eine Diurese von 0,5 ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins <math>&gt;2</math>-fach oberhalb des lokalen Referenzbereichs</li> <li>• Metabolische Azidose: Basenüberschuss <math>\leq 5 \text{ mmol/l}</math> oder Laktatkonzentration <math>&gt; 1,5</math>-fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereichs</li> </ul>
Sepsis	Kriterien I und II
Schwere Sepsis	Kriterien I, II und III
Septischer Schock	Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65 \text{ mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ bzw. den arteriellen Mitteldruck = 65 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären

ACCP = American College of Chest Physicians.  $\text{FIO}_2$  = Sauerstoffanteil in der Atemluft.  $\text{PaCO}_2$  = Kohlendioxid-Partialdruck. SCCM = Society of Critical Care Medicine. SIRS = Systemische entzündliche Wirtsreaktion.

Für die Kodierung der Sepsis nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) steht der Erregernachweis im Vordergrund. Ein spezifischer Erreger kann durch entsprechende ICD-Codes, wie beispielsweise A41.0 „Sepsis durch Staphylococcus aureus“, A41.1 „Sepsis durch sonstige näher bezeichnete Staphylokokken“ (wie koagulase negative Staphylokokken), A41.5 „Sepsis durch sonstige gramnegative Erreger“ und spezifischer beispielsweise durch A41.52 „Pseudomonas“ für mehrere Erregergruppen, kenntlich gemacht werden<sup>108</sup>. Nach ICD-10 kann auch die Schwere einer Sepsis mittels A57.2 „Septischer Schock“ differenziert kodiert werden. Die infektiöse Genese und Organkomplikationen einer schweren SIRS lassen sich nach ICD-10 mit den Codes R65.0! bzw. R65.1! kennzeichnen. Die Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin empfehlen als Voraussetzung für die Kodierung der Sepsis durch den Code R65.0! im ICD-10 (SIRS infektiöser Genese ohne Organkomplikation(en)) die Abnahme von mindestens zwei Blutkulturen (jeweils aerobes und anaerobes Pärchen). Ist die Blutkultur negativ, sollte die Erkrankung nur als „SIRS infektiöser Genese ohne Organkomplikation(en)“ kodiert werden, wenn alle Kriterien der schweren SIRS (wie in Tabelle 3 aufgeführt) erfüllt sind. Bei positiver Blutkultur reicht es, wenn zwei der oben angeführten Kriterien für das Kodieren einer Sepsis gegeben sind.

Allerdings weisen Reinhart et al.<sup>136</sup> darauf hin, dass bei kritisch kranken Patienten die Interpretation der mikrobiologischen Befunde durch die Grunderkrankung erschwert wird. So kann die mikrobiologische Besiedlung eines Katheters bei Patienten mit einer schweren SIRS überinterpretiert werden.

Im Rahmen des KISS ist für die Diagnose einer nosokomialen Sepsis der Erregernachweis vom Katheter oder durch eine Blutkultur bzw. über infektionsspezifische Serologie immer notwendig. Tabelle 4

zeigt – auf die ZVK-assoziierte Infektion beschränkt – die Kriterien für die Arterien- oder Veneninfektion und die primäre Sepsis als nosokomiale Infektionen, die im Rahmen von KISS genutzt werden<sup>112, 140</sup>. Da diese Kriterien auf den Definitionen der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) beruhen, ist eine internationale Vergleichbarkeit sichergestellt.

**Tabelle 4: Kriterien für nosokomiale Infektion oder Sepsis bei ZVK (nach KISS<sup>112</sup>, RKI<sup>140</sup>)**

Begriff	Kriterien
Nosokomiale Infektion	<p>Lokale oder systemische Infektionszeichen als Reaktion auf das Vorhandensein von Mikroorganismen oder ihrer Toxine, hervorgerufen durch endogene oder exogene Infektionserreger während eines Krankenhausaufenthalts, ohne dass Hinweise existieren, dass die Infektion bei der Aufnahme ins Krankenhaus vorhanden oder in der Inkubationsphase war.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter Berücksichtigung klinischer Befunde und der Labormedizin</li> <li>• Klinische Hinweise können aus der Patientenbeobachtung oder den Krankenunterlagen stammen</li> <li>• Laborbefunde: mikrobiologisch kulturelle Befunde, Ergebnisse serologischer Untersuchungen oder mikroskopischer Nachweis</li> <li>• Bildgebende Verfahren und/oder Biopsien oder Punktionen</li> <li>• Diagnose aus direkter Beobachtung des behandelnden Arztes während eines Eingriffs oder einer diagnostischen Maßnahme</li> <li>• Infektion kann auch nach Entlassung evident werden</li> </ul>
Infektion: Arterien- oder Veneninfektion <sup>a</sup>	<p>Eines der Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber (&gt; 38°C), Schmerzen, Rötung oder Überwärmung an der betroffenen Gefäßstelle <b>und</b> semiquantitativer kultureller Nachweis von &gt; 15 Kolonien einer intravasalen Katheterspitze und keine Blutkultur durchgeführt oder kein kultureller Nachweis von Mikroorganismen im Blut</li> <li>• Eitrige Sekretion an der betroffenen Gefäßstelle, ohne dass eine Blutkultur durchgeführt oder ein Mikroorganismus aus einer Blutkultur isoliert wurde</li> </ul>
Sepsis: Durch Labor bestätigte primäre Sepsis <sup>b</sup>	<p>Muss einem der beiden Kriterien entsprechen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kultureller Nachweis von pathogenen Erregern im Blut. Diese Erreger sind nicht mit einer Infektion an anderer Stelle assoziiert.</li> <li>• Mindestens eins der folgenden Zeichen oder Symptome: Fieber (&gt; 38°C) oder Schüttelfrost oder Hypotonie und die Zeichen, Symptome und mikrobiologischen Befunde sind nicht zu einer Infektion an anderer Stelle assoziiert <b>und</b> gewöhnlicher Hautkeim wurde aus mind. zwei, aus separaten Blutabnahmen beimpten Blutkulturen isoliert.</li> </ul>
ZVK-assoziierte Sepsis	<p>Es liegt eine durch Labor bestätigte Sepsis vor und innerhalb von 48 h vor Beginn der ersten Symptome/Befunde war ein ZVK vorhanden bzw. ist noch immer vorhanden</p>

KISS = Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. RKI = Robert Koch-Institut. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

a) Definition ist in der Publikation im Abschnitt F1 zu finden, nicht aufgeführt sind Kriterien, die sich auf Infektionen im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen beziehen.

b) Definition ist in der Publikation im Abschnitt B1 zu finden, nicht aufgeführt sind weitere Spezifikationen bzgl. der Hautkeime.

Während für die Surveillance das Outcome „ZVK-assoziierte Sepsis“ verwendet wird, berücksichtigen die randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zur medizinischen Wirksamkeit MR-beschichteter ZVK als Outcome „ZVK-bezogene Blutbahninfektionen“. Der Begriff „Blutbahninfektion“ besagt, dass sich im Blut Krankheitserreger befinden. Die ZVK-bezogene Blutbahninfektion wird dadurch definiert, dass wenigstens zwei positive Blutkulturen, die zu unterschiedlichen Zeiten von verschiedenen Entnahmestellen gewonnen wurden, die gleichen Erreger aufweisen wie der infizierte Katheter<sup>99</sup>. Entsprechend bezieht sich die ZVK-assoziierte Sepsis auf die zeitliche Nähe der Infektion zum liegenden ZVK und die ZVK-bezogene Blutbahninfektionen darauf, dass auf der Basis mikrobiologischer oder molekularbiologischer Methoden ein Nachweis erbracht werden kann, dass es sich eindeutig um dieselben Erreger handelt.

Eine derartige ZVK-bezogene Infektion kann bei einer Mikroorganismenmenge von mehr als 100 koloniebildenden Einheiten an einer Katheterspitze angenommen werden, wenn die Keime mit der Ultraschallmethode von der Katheterspitze gelöst wurden. Diese Technik hat eine höhere Treffsicherheit als die Abrollmethode, bei der die Katheterspitze über das Nährmedium gerollt wird: Der Sensitivität,

der Spezifität sowie dem positiven und negativen prädiktiven Wert von mehr als  $10^3$  koloniebildenden Einheiten mit Werten von 56 %, 97 %, 63 % und 96 % bei der Abrolltechnik auf Nährboden stehen Werte von 93 %, 95 %, 76 % und 99 % bei der Ablösung mit Ultraschall gegenüber<sup>131</sup>.

### **Klinisches Management und Behandlungsoptionen**

Den Umgang mit möglicherweise infizierten ZVK beschreibt ausführlich die Leitlinie vom Mermel et al.<sup>99</sup>. Bei Anzeichen für eine Infektion soll es für die Erregerkultur einen Abstrich geben, wenn die Katheteraustrittsstelle Sekret absondert, sowie eine Blutentnahme.

Bei einer ZVK-assoziierten Infektion soll eine empirische antibiotische Behandlung erfolgen, die das in der klinischen Situation erwartete Erregerspektrum, mögliche Resistenzen und den Zustand der Patienten berücksichtigt. Langzeitkatheter sollen bei schwerer Sepsis, eitriger Thrombophlebitis, Endokarditis und Nicht-Ansprechen auf eine eigentlich passende Therapie sowie Infektion mit bestimmten Erregern (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, Pilzen oder Mykobakterien) entfernt werden, Kurzzeitkatheter bei einer Infektion mit gramnegativen Keimen oder einem der oben angeführten Erreger.

Bei unklarem Fieber ohne Hinweise auf eine schwere Sepsis oder den Nachweis einer Blutbahninfektion sollen beim nicht-getunnelten Katheter Kulturen aus über den ZVK und von anderen Venenpunktionen gewonnenem Blut angelegt werden. Außerdem sind Erregerkulturen von der Katheteraustrittsstelle und den Verbindungstücken vorgesehen.

Bei Anzeichen für eine lokale Infektion empfehlen Mermel et al.<sup>99</sup> bei nicht-getunnelten und getunnelten Kathetern ein unterschiedliches Vorgehen:

- Bei einer Rötung im Bereich der Katheterinsertion oder eitriger Sekretion sollen der nicht-getunnelte Katheter entfernt und eine Kultur angelegt werden.
- Eine Tunnelinfektion erfordert die Entfernung des Katheters, bei Bedarf eine Inzision und Drainage und eine sieben- bis zehntägige antibiotische Behandlung, wenn keine Bakterien oder *Candida* im Blut nachgewiesen werden können.
- Bei Verdacht auf eine Infektion am getunnelten Katheteraustritt sollen Erregerkulturen von der Austrittsstelle und aus dem Blut angelegt werden. Die unkomplizierte Infektion kann mit lokaler antibiotischer Behandlung unter Berücksichtigung der Erreger behandelt werden. Wenn sich die Entzündungszeichen nicht bessern oder eitrige Sekretion hinzukommt, erfolgt eine systemische antibiotische Behandlung. Bei Nicht-Ansprechen ist der Katheter zu entfernen.

## **2.2 Epidemiologie**

### **2.2.1 Intensivmedizinische Versorgung**

Für 2010 sind in den 1.260 Krankenhäusern mit Intensivbetten etwa 7,4 Millionen Patiententage mit intensivmedizinischer Betreuung dokumentiert<sup>161</sup>. Dabei zeichnet sich in der akutstationären Versorgung in den letzten Jahren trotz leichter Abnahme von Krankenhäusern eine wachsende Bedeutung der intensivmedizinischen Versorgung ab. Zwischen 2006 und 2010 hat

- die Anzahl der Intensivbetten um 7 % (von 23.238 auf 24.974) und die der Patiententage in intensivmedizinischer Versorgung um 9 % zugenommen (von ca. 6,8 Millionen auf 7,4 Millionen).
- die Anzahl der Krankenhäuser dagegen um 2 % (von 2.104 auf 2.064), die Anzahl Krankenhäuser mit Intensivbetten um 3 % (von 1.298 auf 1.260) und die Anzahl der Krankenhäuser mit Fachabteilungen für Intensivmedizin um 2 % (von 440 auf 433) abgenommen.
- Die Auslastung der Intensivbetten liegt stabil um 81 %<sup>157, 158, 159, 160, 161</sup>.

Die meisten Intensivbetten befinden sich in Fachabteilungen für Innere Medizin, Chirurgie und Kinderheilkunde, nur ca. 30 % der Betten stehen in Fachabteilungen für Intensivmedizin. Zur Gesamtzahl der Intensivstationen in deutschen Krankenhäusern liegen keine genauen Zahlen vor.

## 2.2.2 ZVK-Anwendung und ZVK-assoziierte Sepsis in der Intensivmedizin

Derzeit liegen keine bundesweiten Zahlen zur Häufigkeit ZVK-assoziiierter Blutbahninfektionen vor. Um dennoch Aussagen zu treffen, können Angaben zur Häufigkeit, mit der ZVK in der intensivmedizinischen Betreuung angewendet werden, sowie zur Häufigkeit, mit der Septitiden auftreten, aus dem KISS verwendet und auf Deutschland hochgerechnet werden.

Das deutsche KISS wurde 1996 gemeinsam vom Nationalen Referenzzentrum für die Surveillance nosokomialer Infektionen (NRZ) und dem RKI aufgebaut<sup>53</sup>. Zielsetzung von KISS ist es, Referenzdaten zur Verfügung zu stellen, die die teilnehmenden Krankenhäuser für das interne Qualitätsmanagement nutzen können, um Probleme zu identifizieren und gegebenenfalls entsprechende Interventionen einzuleiten<sup>52, 47</sup>. Mittlerweile ist KISS ein nationales Netzwerk mit mehr als 800 teilnehmenden Krankenhäusern<sup>52</sup>, das Daten von 635 Intensivstationen und 1.792.335 intensivmedizinisch betreuten Patienten enthält<sup>113</sup>.

Auf den teilnehmenden Intensivstationen werden täglich Basisdaten erhoben (beispielsweise Anzahl der Patienten und Anzahl der Patienten mit mindestens einem ZVK). Auf dieser Grundlage wird die ZVK-Anwendungsrate bezogen auf Intensivtage ermittelt [(Anzahl ZVK-Tage/Anzahl Patiententage)\*100]. Diese Rate wird vom NRZ für die Jahre bis 2007 mit 68,2 % und die Jahre 2008 bis 2010 mit durchschnittlich 67,9 % angegeben<sup>113</sup>.

Auf der Basis der Kriterien der CDC-Definition für nosokomiale Sepsis erfasst KISS zudem Fälle von ZVK-assoziiertes primärer nosokomialer Sepsis bei intensivmedizinisch betreuten Patienten (vgl. Tabelle 4). Die ermittelten Infektionsraten werden pro 1.000 ZVK-Tage angegeben. Im Epidemiologischen Bulletin<sup>47</sup> sind Infektionsraten bezogen auf die einzelnen Jahre für 2000 bis 2010 aufgeführt. Dabei bewegen sich die Infektionsraten in den ersten fünf Jahren zwischen 1,4 in den Jahren 2000, 2004 und 2005 und 1,7 für 2003. Die aktuelleren Werte liegen zwischen 1,3 in den Jahren 2006 und 2009 sowie 1,1 für 2010. Wobei für das letzte Jahr nur Daten bis November 2010 einbezogen werden konnten. Die von Geffers und Gastmeier<sup>52</sup> angegebene Infektionsrate von 1,26 pro 1.000 ZVK-Tage bezieht sich auf KISS-Daten der Jahre 2005 bis 2009.

Die Anzahl der Tage mit ZVK in intensivmedizinischer Betreuung lässt sich grob für Deutschland hochrechnen, indem man die Anzahl der Patiententage in intensivmedizinischer Betreuung mit der mittleren ZVK-Anwendungsrate (angenommen mit 68 %) multipliziert. Wird diese Rechnung angestellt, ergeben sich für 2010 ca. 5 Millionen ZVK-Patiententage in intensivmedizinischer Betreuung in Deutschland. Bei einer Sepsisrate von 1,26 pro 1.000 ZVK-Tage wären demnach in Deutschland ca. 6.000 Sepsisfälle pro Jahr ZVK-assoziiert. Wird eine höhere Sepsisrate zugrunde gelegt, ergeben sich höhere Zahlen. So ergibt sich in der unten dargestellten repräsentativen Studie von Zuschneid et al.<sup>176</sup> in einer Auswahl chirurgischer Intensivstationen eine Sepsisrate von 2,0 pro 1.000 ZVK-Tage. Intensivstationen, die an KISS teilnehmen, haben im ersten Jahr der Teilnahme eine Sepsisrate von 2,1 pro 1.000 ZVK-Tage, die ab dem zweiten Jahr der Teilnahme deutlich sinkt<sup>48</sup>. Bei einer Sepsisrate von 2,1 pro 1.000 ZVK-Tage wäre mit ca. 10.000 ZVK-assoziierten Septitiden pro Jahr zu rechnen (eigene Berechnungen nach Statistischem Bundesamt<sup>161</sup>, Geffers und Gastmeier<sup>52</sup>, Gastmeier<sup>48</sup>).

Grundsätzlich stellt sich die Frage, inwieweit sich die Infektionsraten der Intensivstationen, die bei KISS teilnehmen, auf die intensivmedizinische Betreuung in Deutschland insgesamt übertragen lassen. Bezogen auf die Gesamtzahl beteiligt sich an KISS zwar mehr als ein Viertel der Krankenhäuser in Deutschland, allerdings ist die Teilnahme an verschiedenen Voraussetzungen gebunden. Das NRZ<sup>112</sup> nennt hier unter anderem die Beschäftigung hauptamtlichen Hygienefachpersonals, die Teilnahme an Schulungen sowie die Bereitschaft zu internen Qualitätssicherungsmaßnahmen. Daher sind die teilnehmenden Krankenhäuser vermutlich nicht repräsentativ für die Grundgesamtheit. Einerseits ist denkbar, dass sich Krankenhäuser mit großen Infektionsproblemen stärker an KISS beteiligen. Andererseits ist es auch möglich, dass besonders Krankenhäuser mit einer ohnehin guten Infektionsprävention an KISS teilnehmen<sup>176</sup>.

Die in den Jahren 2004 und 2005 durchgeführte Studie von Zuschneid et al.<sup>176</sup> untersucht am Beispiel chirurgischer Intensivstationen, ob und inwieweit die Infektionsraten aus KISS übertragbar sind. Dabei wurden chirurgische Intensivstationen einer repräsentativ ausgewählten Stichprobe deutscher Krankenhäuser gebeten, über zwei Monate nosokomiale Infektionen analog zu den Kriterien von KISS zu dokumentieren. In die Auswertung konnten Daten von 60 chirurgischen Intensivstationen einbezogen

werden. Die ZVK-Anwendungsrate betrug 63,2 %. Die Rate primärer Sepsis beläuft sich auf 2,0 pro 1 000 ZVK-Tage und war damit deutlich höher als die Rate in chirurgischen Intensivstationen, die an KISS teilnehmen (1,2 pro 1.000 ZVK-Tage), und gut vergleichbar mit der Infektionsrate bei chirurgische Intensivstationen, die im ersten Jahr an KISS teilgenommen haben (2,1 pro 1.000 ZVK-Tage<sup>176</sup>).

Internationale Angaben zur ZVK-Anwendung und ZVK-assoziiierter Sepsis liegen aus dem US-amerikanischen National Healthcare Safety Network (NHSN) vor. Infektionen werden dort ebenfalls nach den Kriterien der CDC-Definition erfasst. Für den Zeitraum von Januar 2006 bis 2008 bewegt sich die ZVK-Anwendungsrate zwischen 40 % auf internistisch-kardiologischen Intensivstationen und 71 % auf herzthoraxchirurgischen Intensivstationen<sup>41</sup>. Die ZVK-assoziierten Sepsisraten liegen zwischen 5,5 pro 1.000 ZVK-Tagen auf Intensivstationen für Verbrennungen und 1,4 auf neurologischen Intensivstationen. Im Vergleich zu den KISS-Daten weisen die des NHSN eher niedrigere ZVK-Anwendungsraten und durchweg höhere Infektionsraten auf. Für alle an NHSN beteiligten Intensivstationen kommt CDC<sup>106</sup> für 2009 auf eine gepoolte ZVK-Anwendungsrate von 50 % und eine gepoolte Infektionsrate von 1,65.

### 2.2.3 Konsequenzen einer ZVK-assoziierten Sepsis

Eine Sepsis ist, unabhängig davon ob sie ZVK-assoziiert ist oder nicht, ein schweres, potenziell lebensbedrohliches Erkrankungsgeschehen. Gleichwohl liegen nur wenige verallgemeinerungsfähige Informationen zum Verlauf und der Prognose einer (ZVK-assoziierten) Sepsis vor<sup>42</sup>.

Engel et al.<sup>42</sup> haben in einer repräsentativen Studie an 454 Intensivstationen in 310 Krankenhäusern in den Jahren 2003 und 2004 Angaben zur Form des Organversagens und zur Letalität der schweren Sepsis erhoben. Die Krankenhäuser wurden an einem zufällig festgelegten Stichtag von einem geschulten Intensivmediziner aufgesucht, der die Patienten untersuchte und nach den ACCP/SCCM-Kriterien beurteilte. Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 3.877 Patienten in intensivmedizinischer Betreuung untersucht. Für Patienten mit schwerer Sepsis wurden Follow-up-Informationen bis zum Ende ihres Krankenhausaufenthalts erhoben.

Bei 40,8 % der einbezogenen Patienten in intensivmedizinischer Betreuung lagen mindestens zwei Kriterien für eine SIRS (siehe oben) vor. Anzeichen einer Infektion wies über ein Drittel (34,8 %) der untersuchten Patienten auf. Die Kriterien einer Sepsis nach der ACCP/SCCM-Definition waren bei 12,2 % der untersuchten Patienten erfüllt und jeder zehnte intensivmedizinisch betreute Patient erfüllte die Kriterien einer schweren Sepsis (n = 415). Leider enthält die Publikation von Engel et al.<sup>42</sup> keine Angaben in Bezug zur ZVK-assoziierten Sepsis.

Unter den intensivmedizinisch betreuten Patienten mit schwerer Sepsis sind akute Sauerstoffunterversorgung (52 %) und Nierenversagen (42 %) die beiden häufigsten Formen des Organversagens. Bei knapp der Hälfte der Personen mit schwerer Sepsis (48 %) lag ein septischer Schock vor. Insgesamt ist die Krankenhausmortalität bei schwerer Sepsis sehr hoch (55 %): weniger als die Hälfte der Patienten überlebt den Krankenhausaufenthalt. Ein Vergleich der Krankenhausmortalität bei intensivmedizinisch betreuten Patienten ohne schwere Sepsis wurde nicht vorgenommen.

## 2.3 Technologie

Die Beschichtung von ZVK mit den Antibiotika Minocyclin und Rifampicin wurden von der Arbeitsgruppe um Raad und Darouiche von der Universität Texas und dem Veterans Affairs Medical Centre entwickelt. Ihr Institut ist Patentinhaber und erhält Lizenzgebühren für die Nutzung<sup>105</sup>. In Deutschland werden seit 2008 MR-beschichtete ZVK von William COOK Europe Aps angeboten.

Die MR-beschichteten Katheter stehen für die Applikation spezieller Infusionsflüssigkeiten und verschiedener Infusionsgeschwindigkeiten in unterschiedlichen Stärken zur Verfügung. Ihre Länge wird nach dem geplanten Insertionsort gewählt. Sie haben für jedes der möglichen fünf unterschiedlich weiten Lumen eigene farbige gekennzeichnete Verbindungsstücke, an die Kanülen oder Infusionen angeschlossen werden können<sup>25, 26</sup>. Es sind röntgendichte Polyurethankatheter, auf deren innere und äußere Oberflächen mithilfe von Tridodecylmethylammoniumchlorid (TDMAC) als Netzmittel Minocyclin und Rifampicin aufgetragen werden. Die Konzentration der aufgetragenen Lösung von Minocyclin beträgt 60 mg/ml, die von Rifampicin 30 mg/ml<sup>130</sup>.

Minocyclin und Rifampicin wurden von der Arbeitsgruppe um Raad für die Katheterbeschichtung ausgewählt, da die auf der Katheteroberfläche hohen Konzentrationen gegen methicillinsensitive und -resistente Staphylokokken sowie gramnegative Kokken und *Candida albicans* wirksam sein sollten<sup>130</sup>. Beide werden von Raad et al.<sup>130</sup> als Substanzen eingeschätzt, die nicht routinemäßig in der Behandlung von Blutbahninfektionen angewendet werden. Im Einzelnen weisen die Wirkstoffe folgende Eigenschaften auf:

- Minocyclin ist ein dem Doxycyclin verwandtes Antibiotikum aus der Gruppe der Tetracycline. Tetracycline hemmen die Proteinsynthese und wirken bakteriostatisch, d. h. sie hemmen das Bakterienwachstum<sup>72, 88</sup>. Sie haben ein breites Wirkungsspektrum, jedoch gibt es Resistenzen. Diese sind rückläufig, seit Tetracycline in der Tierproduktion nicht mehr eingesetzt werden dürfen. Es wird u. a. bei leichteren Erkrankungen der Haut, der Atemwege, bei Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich sowie der Harnblase und der Geschlechtsorgane eingesetzt<sup>68</sup>.
- Rifampicin hemmt die Synthese von Ribonukleinsäure (RNA) und wirkt durch diese tief greifende Störung Bakterien abtötend (bakterizid). Sein Wirkspektrum umfasst grampositive und gramnegative Kokken sowie Mykobakterien. Im Zusammenhang mit ZVK hat es seine Indikation als Partner bei der Behandlung von Infektionen mit resistenten Staphylokokken<sup>1, 88</sup>. Rifampicin wird, da Mikroorganismen rasch Resistenzen entwickeln, meist in Kombination mit anderen Antibiotika angewendet<sup>1, 88</sup>.

Die antibiotische Beschichtung der Katheter ist so anhaltend, dass nach einer Liegedauer von zwei Wochen beide Substanzen flüssigkeitschromatografisch auf der Katheteroberfläche nachgewiesen werden können<sup>130</sup>. Durch die äußere und die innere Beschichtung sollen sowohl mögliche über die Insertionsstelle auf der äußeren Katheteroberfläche einwandernde Keime als auch über die Katheterverbindungsstücke eindringende Keime an der Bildung eines Biofilms gehindert werden.

Nach Mermel et al.<sup>99</sup> ist bekannt, dass sich bei der Probenentnahme zur Bestimmung einer ZVK-Besiedlung bei CHSS-beschichteten ZVK Teile der antimikrobiellen Beschichtung ablösen und im Kulturmedium zu falsch negativen Ergebnissen führen können. Unklar ist, inwieweit eine ähnliche Problematik auch auf MR-beschichtete ZVK zutreffen könnte bzw. ob entsprechende Vorkehrungen bei der Anlage der Kultur erforderlich wären.

Außer den im Abschnitt 2.1.1 Zentrale Venenkatheter (ZVK) genannten Komplikationen von ZVK muss für antibiotisch beschichtete Katheter das Risiko einer Resistenzentwicklung der Mikroorganismen gegen Minocyclin und Rifampicin berücksichtigt werden. Zur Klärung dieser Frage wurden drei sehr heterogene In-vitro- und zwei retrospektive klinische Untersuchungen durchgeführt<sup>20, 103, 133, 146, 164</sup>.

Chatzinikolaou et al.<sup>20</sup> untersuchten vier Jahre nach der Einführung der antibiotisch beschichteten ZVK die Staphylokokkenspezies bei Blutbahninfektionen in Patientengruppen ohne bzw. mit MR-beschichteten ZVK. Sie fanden keine Unterschiede in der Minocyclin- und Rifampicinresistenz der Erreger. Ramos et al.<sup>133</sup> verglichen retrospektiv Isolate von Blutbahninfektionen in der Intensivpflege vor der und nach der Einführung von antibiotisch beschichteten ZVK. Letztere geht mit dem Beginn der Umsetzung umfassender Hygienestandards zur Infektionsprophylaxe einher. Ramos und Mitarbeiter beobachteten einen Rückgang an minocyclin- und rifampicinresistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen sowie an koagulasenegativen Staphylokokken innerhalb des Beobachtungszeitraums von sieben Jahren sowohl in der gesamten Klinik als auch in der Intensivpflege. Gleichzeitig stieg in diesem Zeitraum der systemische Gebrauch von Minocyclin und Rifampicin aufgrund der zunehmenden Zahl methicillinresistenter Staphylokokken. Unklar bleibt allerdings, ob dieser Rückgang der Resistenzen auf den Einsatz MR-beschichteter ZVK oder auf die Umsetzung der Hygienestandards zurückzuführen ist.

In den In-vitro-Studien zur Resistenzentwicklung gegen Minocyclin und Rifampicin wurden Segmente antibiotisch beschichteter Katheter mit unterschiedlichen Mikroorganismen inkubiert<sup>103, 146</sup> (in ein Nährmedium verbracht) und/oder die Mikroorganismen niedrigen, das Wachstum nicht hemmenden Konzentrationen von Minocyclin bzw. Rifampicin einzeln oder in Kombination ausgesetzt<sup>103, 146, 164</sup>. Sampath et al.<sup>146</sup> untersuchten die minimale Hemmkonzentration (MHK; engl. minimal inhibition concentration [MIC]). Dabei handelt es sich um die geringste Antibiotikumkonzentration, die das Wachstum von Mikroorganismen in der Kultur gerade noch verhindert. Eine Erhöhung der MHK bei einem

mit Minocyclin und Rifampicin in Kontakt gekommenem Erreger im Vergleich zu Erregern ohne diesen Kontakt kann darauf hinweisen, dass der untersuchte Mikroorganismus gegen das Antibiotikum eine Resistenz entwickelt hat. Sampath et al.<sup>146</sup> fanden einen 15- bzw. vierfachen Anstieg der MHK für die Antibiotikakombination bei *Staphylococcus epidermidis* bzw. *E. coli* als Ausdruck der zunehmenden Resistenz. Vergleichbar war der Anstieg der MHK der Antibiotikakombination gegenüber *S. epidermidis*, den Tambe et al.<sup>164</sup> beobachteten. Sie stellten aber auch eine Erhöhung der MHK von Rifampicin um das 25.000-fache fest. Munson et al.<sup>103</sup> fanden nach Exposition vor allem gegenüber Rifampicin deutlich gesenkte Empfindlichkeiten von *S. aureus* und *E. faecalis*. Hingegen fanden sie nach Exposition gegenüber Kathetersegmenten keine veränderten Resistenzen. Eine Wirksamkeit der antibiotischen Katheterbeschichtung gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* konnten Sampath et al.<sup>146</sup> und Munson et al.<sup>103</sup> nicht nachweisen.

Es zeigt sich, dass die In-vitro-Studien deutlich mehr Hinweise auf Resistenzentwicklung geben als die beiden klinischen Studien. Entsprechend besteht weiterhin Bedarf an qualitativ hochwertigen Studien, um die Problematik der Resistenzentwicklung auch hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung zu klären.

## 2.4 Intervention

Die Zielkondition ist die ZVK-assoziierte Sepsis bei Patienten auf der Intensivstation. Es gibt zwei verschiedene Ansatzpunkte, um das Risiko ZVK-assoziiierter Infektionen zu reduzieren:

- Die Einhaltung von Hygieneregeln, um das Eindringen von Keimen zu verhindern.
- Die Beschichtung der Katheter, um eine Keimbesiedlung der Oberfläche zu verhindern.

Wesentlicher Ansatzpunkt zur Vermeidung von Infektionen sind Hygienemaßnahmen. International beschäftigen sich verschiedene Leitlinien mit der Prävention von ZVK-assoziiierter Sepsis. Die Leitlinien kommen zu vergleichbaren Ergebnissen<sup>116, 128</sup>. Für Deutschland liegen Empfehlungen der KRINKO beim RKI<sup>78</sup> vor. Die Empfehlungen beziehen sich auf die Aspekte „Qualifikation“, „Kathetermaterial und -art“, „Anlegen des ZVK“ und „Umgang mit dem liegenden ZVK“ wie beispielsweise „Liegedauer und Wechsel“ (Tabelle 5). Hygienemaßnahmen zielen auf zwei Infektionswege. Zum einen soll durch eine entsprechende Prozessqualität verhindert werden, dass beim Anlegen des Katheters oder über den an der Oberfläche liegenden Katheterteil über die Einstichstelle Hautkeime eindringen. Zum anderen soll durch allgemeine Hygiene, insbesondere Händedesinfektion, eine direkte Übertragung von Krankheitskeimen durch die Manipulation am Verbindungsstück verhindert werden.

**Tabelle 5: Hygienemaßnahmen, Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention<sup>78</sup>**

Bereich	Empfehlung
Qualifikation	Regelmäßige Schulung von Ärzten und Pflegepersonal bezüglich der Indikation, Pflege und Anlage von ZVK
Kathetermaterial und -art	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZVK aus Silikon oder Polyurethan sind gegenüber PVC oder Polyethylen zu bevorzugen</li> <li>• Wenn möglich Single-Lumen-Katheter, bei mehreren Lumen sollte stringente Indikationsstellung vorliegen</li> </ul>
Wahl der Einstichstelle	Aus infektionspräventiver Sicht ist als Einstichstelle die Vena subclavia zu bevorzugen
Anlegen des ZVK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine systemische Antibiotikaphylaxe vor Insertion</li> <li>• Händedesinfektion vor Anlegen der Schutzkleidung</li> <li>• Anlegen von Mund-Nasen-Schutz, Haube, sterilem Kittel und sterilen Handschuhen durch handelnde Person</li> <li>• Desinfektion der Einstichstelle mit Hautdesinfektionsmittel unter Beachtung der Einwirkzeit</li> <li>• Abdeckung mit großem sterilen Tuch</li> <li>• Punktion und Insertion des Katheters</li> <li>• Sichere Fixierung des Katheters</li> </ul>
Verband	Mit wasserdampfdurchlässigem Transparentverband oder Gazeverband abdecken

**Tabelle 5: Hygienemaßnahmen, Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention – Fortsetzung**

Bereich	Empfehlung
Verbandswechsel und Pflege der Einstichstelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbände täglich inspizieren, bei Gazeverband abtasten</li> <li>• Bei eingeschränkter Kooperationsfähigkeit des Patienten (bspw. Bewusstseinsstörungen oder Beatmung) täglicher Wechsel von Gazeverbänden</li> <li>• Bei Druckschmerz, Fieber unklarer Ursache oder Sepsis Gazeverband entfernen, Einstichstelle inspizieren</li> <li>• Transparentverbände spätestens nach 7 Tagen wechseln</li> <li>• Sofortiger Verbandswechsel bei Verschmutzung, Durchfeuchtung, Ablösung oder Infektionsverdacht</li> <li>• Aseptisches Vorgehen beim Verbandswechsel</li> <li>• Applikation von Antiseptika – bevorzugt alkoholische Hautdesinfektionsmittel – auf Einstichstelle bei Verbandswechsel</li> <li>• Keine Salben bei Transparentverbänden</li> </ul>
Liegedauer und Wechsel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein routinemäßiger Wechsel der ZVK nach bestimmten Zeitintervall</li> <li>• Bei unter eingeschränkt aseptischen Notfallbedingungen gelegten ZVK baldiger Wechsel</li> <li>• Tägliche Überprüfung der Indikation des ZVK</li> <li>• Bei sichtbare Entzündung an Eintrittsstelle bzw. Tunnelinfekt Entfernung und Neuanlage</li> <li>• Bei unauffälliger Einstichstelle aber klinischem Verdacht differenziertes Vorgehen in Abhängigkeit von mikrobiologischen und klinischen Befunden</li> </ul>
Spülung der ZVK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Thrombusbildung in liegenden ZVK geht mit einer erhöhten Rate Katheter-assoziierten Infektionen einher. Die Verwendung von verdünntem Heparin zur Spülung ist hinsichtlich der Vermeidung einer Katheterokklusion jedoch nicht effektiver als die Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung. Aufgrund möglicher Blutungskomplikationen sollten Heparinspülungen daher vermieden werden.</li> <li>• Falls notwendig soll zur Spülung von Kathetern sterile physiologische Elektrolytlösung verwendet werden.</li> </ul>

PVC = Polyvinylchlorid. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

Ein weiterer Ansatzpunkt, zur Reduktion von ZVK-assoziierten Blutbahninfekten ist es, die Besiedlung der liegenden ZVK zu verhindern. Mit dieser Zielsetzung werden ZVK mit verschiedenen antimikrobiellen Beschichtungen eingesetzt, die der Bildung eines Biofilms vorbeugen sollen. Nach Panknin<sup>123</sup> entstand das Konzept bereits in den frühen 1990er Jahren. Mittlerweile sind verschiedene Typen von antimikrobiell beschichteten oder imprägnierten Kathetern kommerziell erhältlich. Die Beschichtungen befinden sich entweder nur auf der Außenseite oder auf der Außen- und Innenseite. Die folgende Tabelle 6 gibt einen Überblick über die kommerziell erhältlichen Typen.

**Tabelle 6: Kommerziell erhältliche ZVK-Typen (nach Hockenhull et al.<sup>70</sup>)**

Kategorie	Beschichtung	Extralumiale Beschichtung	Intralumiale Beschichtung
Antimikrobiell behandelte ZVK (erste Generation)	CHSS	Ja	Nein
	Silber	Ja	Nein
	SPK <sup>1</sup>	Ja	Nein
Antimikrobiell behandelte ZVK (zweite Generation)	Silber imprägniert	Ja	Ja
	Benzalkonium Chlorid		Ja
	imprägniert	Ja	Ja
	Silberimprägnierte Manschette	Ja	Ja
	CHSS Plus	Ja	
Antimikrobiell (antibiotisch bzw. antimykotisch/antibiotisch) beschichtete ZVK	Minocyclin und Rifampicin	Ja	Ja
	Miconazol und Rifampicin	Ja	Ja

CHSS = Chlorhexidin, Silber-Sulfadiazin. SPK = Silber, Platin und Karbon (mit Freisetzung von Silberionen intra- und extraluminal). ZVK = Zentraler Venenkatheter.

1) SPK: Imprägnierung mit Silber, Platin und Karbon (mit Freisetzung von Silberionen intra- und extraluminal).



Die Hygienemaßnahmen zielen darauf ab, einer ZVK-assoziierten primären Sepsis vorzubeugen, indem das Eindringen von Keimen in den Körper verhindert wird. Damit stellen sie eine grundsätzliche Anforderung an die Technologieanwendung dar, die unabhängig vom Typ des ZVK immer erfüllt sein sollte. Daher können und sollen beschichtete oder imprägnierte ZVK die Hygienemaßnahmen nicht ersetzen.

## 2.5 Kosten

Zu den Kosten von ZVK-assoziiierter primärer Sepsis bei intensivmedizinisch betreuten Patienten sind keine belastbaren Daten aus Deutschland verfügbar. Allerdings liegen Untersuchungen zu den Kosten der Sepsis insgesamt vor. 2002 werden Kostenanalysen in drei universitären Intensivstationen durchgeführt<sup>148</sup>. Für Patienten mit schwerer Sepsis liegen die durchschnittlichen Behandlungskosten (für Diagnostik, Medikation, Personal sowie Unterkunft) bei 23.300 Euro. In der Studie wurde geschätzt, dass die Fallzahlen schwerer Sepsis in Deutschland bei 44.000 bis 95.000 Patienten pro Jahr liegen. Wenn die durchschnittlichen Fallkosten auf Deutschland hochgerechnet werden, ergeben sich jährliche Versorgungskosten von 1,0 bis 2,2 Milliarden Euro. Die Behandlung der schweren Sepsis macht dann 20 % bis 40 % der gesamten Kosten der Intensivmedizin in Deutschland aus. Darüber hinaus werden durch schwere Sepsis indirekte Kosten (durch Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit sowie Mortalität) von 2,6 bis 5,7 Milliarden Euro induziert. Der größte Anteil mit 2,0 bis 4,4 Milliarden Euro ist dabei auf vorzeitigen Tod zurückzuführen.

Basierend auf der Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerks Sepsis (SepNet), die 2003 bis 2004 in 454 Intensivstationen durchgeführt wird<sup>42</sup>, erfolgt eine weitere Kostenschätzung der Sepsisversorgung in Deutschland<sup>13, 55</sup>. Hochrechnung der Studienfallzahlen (12,2 % Sepsis und weitere 10,7 % schwere Sepsis) ergibt, dass in Deutschland jährlich ca. 79.000 Patienten an Sepsis und weitere 75.000 Patienten an schwerer Sepsis erkranken. Die intensivmedizinischen Behandlungskosten der schweren Sepsis (inklusive septischem Schock) belaufen sich dann auf knapp 1,8 Milliarden Euro. Damit gehen ca. 30 % der Intensivmedizinkosten in die Versorgung der schweren Sepsis. Die Fallkosten betragen dann 22.400 Euro und sind vergleichbar mit der obigen Kostenstudie<sup>148</sup>. Die indirekten Kosten werden in der SepNet-Studie auf 4,5 Milliarden Euro geschätzt.

## 2.6 Ethische, soziale und juristische Aspekte

Mit der antibiotischen Beschichtung der ZVK zielt die Intervention auf eine im Vergleich zu herkömmlichen ZVK unter Einhaltung der Hygieneregeln zusätzliche Reduktion von ZVK-assoziiierter Sepsis bei intensivmedizinisch betreuten Patienten. Aus ethischer und auch juristischer Perspektive gilt es, mögliche mit dieser Technologie verbundene Risiken auf der Ebene individueller Patienten und auf gesellschaftlicher Ebene zu identifizieren und einzuschätzen. Soziale Aspekte, die sich beispielsweise auf das Arzt-Patienten-Verhältnis bzw. die Interessen sozialer oder religiöser Gruppen beziehen, werden in der Literatur im Zusammenhang mit ZVK nicht erwähnt.

In Bezug auf die individuelle Perspektive wird das Risiko allergischer Reaktionen diskutiert<sup>70</sup>. Daher ist unter ethischen Aspekten zu untersuchen, ob sich in den für die Bewertung der Technologie berücksichtigten Studien Anhaltspunkte für die Häufigkeit, den Schweregrad und patientenseitige Konsequenzen allergischer Reaktionen im Zusammenhang mit MR-beschichteten ZVK finden lassen.

Unter Berücksichtigung aktueller Bestrebungen, den Einsatz von Antibiotika in Medizin und Tierhaltung einzuschränken, um weiteren Resistenzentwicklungen vorzubeugen, ist aus gesellschaftlicher Perspektive zu berücksichtigen, ob, und wenn ja inwieweit, MR-Beschichtungen auf ZVK die Entwicklungen von Resistenzen beeinflussen. Als Bezugsrahmen kann zunächst die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) herangezogen werden<sup>15</sup>. Sie orientiert sich strukturell an den Empfehlungen des Europäischen Rats und benennt für den humanmedizinischen Bereich vier Handlungsfelder: (1) Ausbau von Systemen zur Surveillance von Antibiotikaresistenz und -verbrauch, (2) Stärkung von Verhütungs- und Bekämpfungsmaßnahmen zur Reduktion der Antibiotikaresistenz, (3) Förderung von Kooperationen, (4) Evaluation und Forschung. Deutlich wird, dass die Schaffung einer Datenbasis zum Ausmaß der Problematik, die Entwicklung und Verbreitung von Empfehlungen sowie der Aufbau von Kooperationen und Netzwerken in Bezug auf den therapeutischen Einsatz von Antibiotika im Vor-

dergrund stehen. Unter anderem sollen allgemein anerkannte Leitlinien und Empfehlungen zur Antibiotikatherapie entwickelt und Maßnahmen zur Reduktion der Verschreibung von Antibiotika untersucht werden. Die Verwendung antibiotikabeschichteter Medizinprodukte findet keine Erwähnung. Allgemein wird aber vorgeschlagen, die Antibiotikaresistenzraten vor und nach der Einführung neuer Interventionsmaßnahmen zu evaluieren. Da zur Resistenzentwicklung im Zusammenhang mit MR-beschichteten ZVK fast ausschließlich In-vitro-Studien vorliegen, wird die grundsätzliche Problematik im Abschnitt 2.3 Technologie dargestellt.

Aus juristischer Perspektive bildet das IfSG als Bundesgesetz die Grundlage zum Infektionsschutz in deutschen Krankenhäusern<sup>107</sup>. Die verbindliche Umsetzung durch Hygieneverordnungen fällt allerdings in die Hoheit der Länder. Bis Februar 2011 verfügten sieben Bundesländer über eine derartige Verordnung<sup>66</sup>. Mit der Änderung des IfSG im Sommer 2011 sind aber alle Länder verpflichtet, bis zum 31.03.2012 verbindliche Regeln für die Einhaltung der Infektionshygiene beispielsweise in Bezug auf bauliche und Ausstattungsmerkmale sowie erforderliche Qualifikation und Schulung des Personals hinsichtlich der Infektionsprävention festzulegen (IfSG § 23 Abs. 8)<sup>107</sup>. Zudem sollen auch Regelungen zur Beschäftigung von Hygienefachkräften und zur Bestellung hygienebeauftragter Ärzte getroffen werden (IfSG § 23 Abs. 8)<sup>107</sup>. Dabei dürfen Übergangsvorschriften bis maximal Ende 2016 gültig sein. Spezifische Regelungen zum Einsatz von ZVK sind im IfSG nicht enthalten<sup>107</sup>.

Konkrete Kriterien zur Verwendung von ZVK werden in den Empfehlungen der KRINKO<sup>78</sup> zur Prävention gefäßkatheterassoziierter Infektionen gemacht (vgl. Abschnitt 2.4 Intervention). Der Einsatz MR-beschichteter ZVK wird hier nicht empfohlen. Zwar gibt die Kommission Empfehlungen<sup>107</sup>, allerdings werden im IfSG die Leiter der Krankenhäuser verpflichtet sicher zu stellen, dass die nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft erforderlichen Maßnahmen zur Verhütung nosokomialer Infektionen getroffen werden<sup>107</sup>. Explizit wird darauf verwiesen, dass die Einhaltung von entsprechenden KRINKO als solche eingestuft wird (IfSG § 23 Abs. 3)<sup>107</sup>.

## **3 Fragestellung**

### **3.1 Medizinische Bewertung**

Gegenstand dieser Arbeit ist der Einsatz von MR-beschichteten ZVK zur Prävention von Blutbahninfektionen bei intensivmedizinisch betreuten Personen. Beim Einsatz dieser Technologie geht es darum, im Vergleich zum Einsatz herkömmlicher kommerziell erhältlicher ZVK, zusätzliche Effekte für die Prävention von ZVK-assoziiertes nosokomialer Sepsis zu erreichen. Entsprechend lautet die Fragestellung für die medizinische Bewertung:

Führen bei vergleichbarer Einhaltung von Hygienestandards MR-beschichtete ZVK bei intensivmedizinisch betreuten Patienten

- zu einer geringeren Rate von Blutbahninfektionen als herkömmliche ZVK?
- zu einer geringeren Rate von Blutbahninfektionen als andere antimikrobiell beschichtete ZVK?

### **3.2 Ökonomische Bewertung**

Im ökonomischen Teil werden die folgenden Fragestellungen bearbeitet:

- Wie ist die Kosteneffektivität von MR-beschichteten ZVK gegenüber alternativen ZVK (z. B. herkömmlichen oder CHSS-beschichteten Kathetern)?
- Welche Auswirkungen haben MR-beschichtete ZVK (verglichen mit alternativen ZVK) auf die Behandlungskosten sowie die Mortalität der intensivmedizinisch betreuten Patienten?
- Führen MR-beschichtete Katheter (verglichen mit alternativen Kathetern) zu Kosteneinsparungen?

Bei der ökonomischen Bewertung soll auch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext überprüft werden.

### **3.3 Ethische, soziale und juristische Aspekte**

Die ethische, soziale und juristische Bewertung soll folgende Fragen beantworten:

- Welche spezifischen ethischen, sozialen und juristischen Implikationen sind bei einem Einsatz MR-beschichteter ZVK im Vergleich zur Verwendung herkömmlicher ZVK zu berücksichtigen?
- Gibt es im Rahmen der für die medizinische Bewertung einbezogenen RCT konkrete Hinweise zu Aspekten wie allergische Reaktionen im Zusammenhang mit dem Einsatz MR-beschichteter ZVK?

## 4 Methodik

### 4.1 Literaturrecherche

Zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit und Kosteneffektivität sowie der ethischen, sozialen und juristischen Implikationen der Verwendung von MR-beschichteten ZVK zur Prävention von Blutbahninfektionen wird eine systematische Literaturrecherche in 32 medizinischen Datenbanken durchgeführt. Folgende Datenbanken werden in die Recherche einbezogen:

AMED (Allied and Complementary Medicine Database): CB85, BIOSIS Previews: BA26, CAB Abstracts: CV72, CCMed (Current Contents Medizin): CC00, Cochrane Central Register of Controlled Trials: CCTR93 und Cochrane Database of Systematic Reviews: CDSR93, DAHTA-Datenbank (DAHTA des DIMDI): DAHTA, Database of Abstracts of Reviews of Effects: CDAR94, Derwent Drug File: DD83 und Derwent Drug Backfile: DH64, Deutsches Ärzteblatt: AR96, EMBASE (Excerpta Medica Database): EM47 und EMBASE ALERT: EA08, ETHMED (Ethik in der Medizin): ED93, Global Health: AZ72, gms (German Medical Science): GA03 und gms Meetings: GM03, Health Technology Assessment Database: INAHTA, HECLINET (Health Care Literature Information Network): HN69, Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte: HG05, IPA (International Pharmaceutical Abstracts): IA70, ISTPB + ISTP/ISSHP (Index to Scientific and Technical Proceedings und Index to Social Sciences & Humanities Proceedings): II78, Karger-Verlagsdatenbank: KR03, Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank: KP05, MEDIKAT: MK77, MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online): ME60, NHS Economic Evaluation Database: NHSEED, SciSearch: IS74, Social SciSearch: IN73, SOMED (Sozialmedizin): SM78, Thieme-Verlagsdatenbank: TV01, Thieme-Verlagsdatenbank-PrePrint: TVPP.

Die Literaturrecherche wird am 21.09.2011 von infobroking lutz im Auftrag des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) durchgeführt. Da zum Zeitpunkt der Recherche noch keine Informationen über den Zeitpunkt der Entwicklung MR-beschichteter ZVK vorliegen, erstreckt sich die Suche auf den gesamten verfügbaren Zeitbereich der jeweiligen Datenbank. Die Suche beschränkt sich auf die Sprachen Deutsch, Englisch und Französisch.

Die für die Recherche entwickelte und eingesetzte Suchstrategie ist im Anhang aufgeführt. Aufgrund der insgesamt überschaubaren Trefferzahl und auch, um aktuelle, eventuell noch nicht vollständig in den Datenbanken verschlagwortete Publikationen nicht zu übersehen, wird auf die Verwendung der spezifischen Suchmodule des DIMDI verzichtet. Diese Module unterstützen die Selektion der Studien, indem sie eine Beschränkung beispielsweise auf bestimmte Studientypen vornehmen.

### 4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um die Nachvollziehbarkeit der Bewertung der medizinischen Wirksamkeit und Kosteneffektivität sowie der ethischen, sozialen und juristischen Aspekte zu gewährleisten, werden ausschließlich veröffentlichte oder frei zugängliche Daten verwendet.

Die erste Sichtung auf der Basis des Titels und der Zusammenfassung nehmen zwei unabhängige Gutachter vor. Publikationen werden für die Bewertung nur dann ausgeschlossen, wenn folgende Kriterien vorliegen:

- Es handelt sich nicht um eine Untersuchung an Menschen.
- Die Studienpopulation besteht nicht aus intensivmedizinisch betreuten Menschen.
- Die Studie nimmt keinen Vergleich zwischen MR-beschichteten und herkömmlichen ZVK oder auf andere Art antimikrobiell beschichteten ZVK vor.
- Es handelt sich nicht um Daten aus einem bevölkerungsbezogenen Register mit einem hohen Abdeckungsgrad, eine kontrollierte Studie bzw. eine systematische Übersichtsarbeit von Publikationen zu Registerdaten bzw. kontrollierten Studien.

Alle Publikationen, die auf der Basis dieser Kriterien nicht ausgeschlossen sind, werden im Volltext über die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) des DIMDI bestellt.

### 4.3 Quantitative Ergebnisse der ersten Durchsicht

Die Recherche von der DAHTA des DIMDI in den oben aufgeführten Datenbanken findet im September 2011 statt und identifiziert insgesamt 1.269 Publikationen. Mit dem Suchschritt zum Ausschluss von Dubletten verbleiben 785 Treffer. Nach der Beschränkung auf Publikationen in deutscher, englischer oder französischer Sprache ergibt die Recherche 760 Treffer.

Dabei zeigt sich, dass die Reference Manager (RefMan) Datenbank aufgrund unterschiedlicher Zuordnung der einzelnen Publikationen in den verschiedenen durchsuchten Datenbanken noch 23 Dubletten enthält. Beispielsweise ist die Art der Veröffentlichung (Reference Types) in einer Datenbank als Abstract und in einer anderen Datenbank als Journal gekennzeichnet. Nach der Bereinigung beträgt die Anzahl der Treffer 737 (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Ergebnisse der Literaturrecherche zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit, der Kosteneffektivität und der ethischen, sozialen und juristischen Aspekte**

Arbeitsschritt	Identifizierte Publikationen	Ausgeschlossene Publikationen
Datenbanksuche	760 Artikel wurden identifiziert	
Einbezogen in die Erstselektion	737 Artikel wurden in die Erstselektion einbezogen	23 Dubletten in der RefMan-Datenbank
Ergebnis der Erstselektion	89 Artikel wurden für die Bewertung als potenziell relevant identifiziert: a) 83 Artikel für die Bewertung der medizinischen Wirksamkeit b) 12 Artikel für die Bewertung der Kosteneffektivität c) 2 Artikel zur Bewertung ethischer, sozialer oder juristischer Aspekte	648 Artikel ausgeschlossen für die Bewertung

RefMan = Reference Manager.

Nach Sichtung von Titel und/oder Zusammenfassung erweisen sich in der Erstselektion insgesamt 89 Artikel als relevant für die Bewertung und werden im Volltext bestellt. Darunter befinden sich 83 Publikationen, die möglicherweise zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit herangezogen werden können, zwölf Artikel zur Bewertung der Kosteneffektivität sowie zwei Veröffentlichungen zur Bewertung ethischer, sozialer oder juristischer Aspekte.

Bei der Erstselektion der identifizierten Literatur prüfen die beiden Gutachter unabhängig voneinander, ob die Artikel für die medizinische, gesundheitsökonomische oder ethisch, soziale und juristische Bewertungen relevant sind. Gegebenenfalls werden die Publikationen entsprechend gekennzeichnet. Bei abweichenden Einschätzungen klärt eine gemeinsame Durchsicht.

Insgesamt werden 648 Publikationen von der Bewertung der medizinischen Wirksamkeit, der Kosteneffektivität und ethisch, sozialer sowie juristischer Aspekte ausgeschlossen.

Die zweite Durchsicht auf der Basis der Volltexte erfolgt getrennt für die medizinische, ökonomische sowie die ethische, soziale und ökonomische Bewertung und wird entsprechend im Folgenden in eigenen Abschnitten dargestellt.

## 5 Medizinische Bewertung

### 5.1 Methodik

#### 5.1.1 Einschlusskriterien

Aus der im Rahmen der systematischen Recherche identifizierten und im Volltext geprüften Literatur werden Publikationen einbezogen, die folgende Kriterien erfüllen:

- die verglichenen ZVK mit MR oder anderer antimikrobieller Beschichtung sowie die herkömmlichen ZVK sind kommerziell verfügbar
- und es handelt sich um ein RCT, das den Einsatz von MR-beschichteten und herkömmlichen ZVK oder auf andere Art antimikrobiell beschichteten ZVK vergleicht oder
- es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit auf der Basis von RCT, die den Einsatz von MR-beschichteten und herkömmlichen ZVK oder auf andere Art antimikrobiell beschichteten Kathetern vergleicht.

Referenzen in den vorliegenden Publikationen werden nach weiteren relevanten Studien durchsucht.

#### 5.1.2 Studienbewertung und Informationssynthese

Die Anwendung MR-beschichteter ZVK ist eine neben Hygienemaßnahmen zusätzliche Maßnahme, die darauf abzielt, eine Keimbeseidlung der Katheteroberfläche zu verhindern und auf diesem Weg der Entstehung nosokomialer Blutbahninfekte vorzubeugen. Um zu klären, ob MR-beschichtete ZVK bei intensivmedizinisch betreuten Patienten zu einer geringeren Rate von Blutbahninfektionen als herkömmliche ZVK bzw. zu einer geringeren Rate von Blutbahninfektionen als andere antimikrobiell beschichtete ZVK führen, sind folgende Kriterien zentral:

- Über das Studiendesign als RCT müssen bekannte und unbekannte Störgrößen, etwa unterschiedliche Infektionsrisiken, gleichmäßig auf die Interventions- und die Kontrollgruppe verteilt sein.
- Über eine Verblindung bei der Anlage und routinemäßigen Pflege der ZVK müssen vergleichbare Rahmenbedingungen, wie die Einhaltung von Hygienestandards oder die Einstufung klinischer Symptome einer Blutbahninfektion, hergestellt werden. Beispielsweise muss verhindert werden, dass Hygienestandards bei der Pflege der ZVK in der Interventionsgruppe vernachlässigt werden in der Annahme, dass die Patienten über die neue Technologie ohnehin besser geschützt sind.
- Über eine Verblindung bei der Laborauswertung und der Beurteilung der Outcomes muss sichergestellt werden, dass MR-beschichtete ZVK als vermeintlich sicherere Technologie nicht positiver beurteilt werden.
- Die Studienergebnisse sollen auf die Zielgruppe „intensivmedizinisch betreuter Patienten“ übertragbar sein.

Für die Auswertung und Informationssynthese der eingeschlossenen Publikationen werden wesentliche Informationen in einem vorbereiteten Extraktionsformular dokumentiert.

- Für RCT werden Studienpopulation, Methodik, wie Art der Randomisierung und ggf. der Verblindung, Informationen im Zusammenhang mit den verwendeten ZVK und berichtete Outcomes erfasst.
- Für systematische Übersichtsarbeiten werden der Zeitpunkt der Recherche, die Anzahl und das Design der einbezogenen Studien, die untersuchten ZVK-Typen und die berichteten Outcomes erfasst.

Die einzelnen Studien und systematischen Übersichtsarbeiten werden in Bezug auf ihre methodische Qualität und ihre Validität geprüft. Die Informationssynthese erfolgt ausschließlich deskriptiv. Zur Einordnung der Studien und systematischen Übersichtsarbeiten wird die Klassifikation vom Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2008 verwendet. Leitlinien werden analog zur Klassifikation für systematische Übersichtsarbeiten und Primärstudien zugeordnet (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Evidenzstufen zur Bewertung der Wirksamkeit (nach SIGN<sup>155</sup>, AWMF und ÄZQ<sup>3</sup>)**

Stufe	Systematische Übersichtsarbeiten und Primärstudien	Leitlinien
1++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten auf der Basis methodisch hochwertiger RCT mit sehr geringem Risiko für systematische Verzerrungen.	Leitlinien mit allen Elementen der systematischen Erstellung, d. h. formaler Konsensusprozess wird ergänzt durch: Evidenzbasierte Medizin, Entscheidungsanalyse, Outcome-Analyse
1+	Gut durchgeführte systematische Übersichtsarbeiten von RCT oder RCT mit geringem Risiko für systematische Verzerrungen.	
-1	Systematische Übersichtsarbeiten von RCT oder RCT mit hohem Risiko für systematische Verzerrungen.	
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien; qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr geringem Risiko für systematische Verzerrungen und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehungen kausal sind.	
2+	Gut gemachte systematische Übersichtsarbeiten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien; gut gemachte Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit geringem Risiko für systematische Verzerrungen und einer moderaten Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung kausal ist.	
-2	Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien sowie wiederholte Querschnittsmessungen mit einem hohen Risiko für systematische Verzerrungen und einem erheblichen Risiko, dass die Beziehung nicht kausal ist.	
3	Nicht-analytische Studien (z. B. Fallberichte oder -serien).	Formale Konsensusfindung (etwa: nominaler Gruppenprozess, Delphimethode, Konsensuskonferenz). Sie enthalten eine Diskussion der Evidenz für die verschiedenen Aussagen
4	Expertenmeinung	Expertengruppe

ÄZQ = Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. AWMF =Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SIGN = *Scottish* Intercollegiate Guidelines Network.

### 5.1.3 Auswertung der Studien

Primäres Outcome für die Bewertung der Wirksamkeit MR-beschichteter ZVK ist „ZVK-bezogene Blutbahninfektion“. Als sekundäre Outcomes werden „Mortalität aufgrund ZVK-bezogener Blutbahninfektion“ und „Kolonisation des ZVK“ hinzugezogen.

Die Zielgruppe dieser Arbeit sind intensivmedizinisch betreute Patienten. Entsprechend wird für die Bewertung der Wirksamkeit das relative Risiko (RR) für die angegebenen Studienteilnehmer berechnet, eine ZVK-bezogene Blutbahninfektion zu erleiden. Studien, die die Outcomes lediglich in Bezug auf die verwendeten ZVK berichten, werden allein der Vollständigkeit halber erwähnt.

## 5.2 Ergebnisse der medizinischen Bewertung

### 5.2.1 Quantitative Ergebnisse der zweiten Durchsicht

Von den für die Erstselektion eingeschlossenen 737 Publikationen werden insgesamt 83 für die medizinische Bewertung als potenziell relevant eingestuft und für die Sichtung im Volltext bei der DAHTA des DIMDI bestellt. Davon können 80 Veröffentlichungen besorgt und gesichtet werden (vgl. Tabelle 9).

Nach der Durchsicht im Volltext werden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 26 Publikationen einbezogen. Darunter ein RCT von Hanna et al.<sup>61</sup> mit einem Erratum<sup>60</sup>. Zu-

sätzlich wird eine weitere Übersichtsarbeit identifiziert. Insgesamt liegen somit acht RCT und 18 systematische Übersichtsarbeiten vor (vgl. Tabelle 9).

**Tabelle 9: Ergebnisse der Literaturrecherche zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit nach der Durchsicht im Volltext**

Arbeitsschritt	N Treffer
Einbezogen in die Erstselektion	737
Ausgeschlossen nach Erstselektion	654
N Publikationen	
Ausgewählte Publikationen zur Durchsicht im Volltext	83
Durchgesehene Publikationen im Volltext	80
Ausgeschlossen nach Durchsicht im Volltext	54 Artikel
Insgesamt eingeschlossene Studien	8
Insgesamt eingeschlossene systematische Übersichtsarbeiten	17
Zusätzlich einbezogene Literatur	1

Die RCT vergleichen MR-beschichtete ZVK mit herkömmlichen ZVK und/oder antimikrobiell beschichteten ZVK (vgl. Tabelle 10). Alle RCT verwenden in der Interventionsgruppe die kommerziell erhältlichen MR-beschichteten ZVK der Firma Cook Critical Care. Diese sind an der externen und internen Oberfläche mit den antibiotischen Wirkstoffen Minocyclin und Rifampicin beschichtet. In fünf RCT erhalten die Studienteilnehmer in den Kontrollgruppen unbeschichtete ZVK der Firma Cook Critical Care<sup>19, 31, 61, 81, 129</sup>, die in einer dieser Studien getunnelt werden<sup>31</sup>. Das RCT von Marik et al.<sup>90</sup> hat drei Arme. In beiden Kontrollgruppen werden unbeschichtete bzw. an der Außenseite antimikrobiell beschichtete ZVK der Firma Arrow International verwendet. Auch die Kontrollgruppe im RCT von Darouiche et al.<sup>33</sup> erhält diese CHSS-beschichteten ZVK der Firma Arrow International. Im aktuellsten RCT von Fraenkel et al.<sup>44</sup> werden für die Kontrollgruppe mit SPK imprägnierte ZVK der Firma Edwards Lifesciences verwendet.

**Tabelle 10: Zur medizinischen Bewertung einbezogene RCT**

Studien	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe
Chatzinikolaou et al. <sup>19</sup>	Standard (Cook critical Care)	Minocyclin/Rifampicin (Cook critical Care) <sup>b</sup>
Darouiche et al. <sup>33</sup>	Chlorhexidin/Silber-Sulfadiazin (Arrow International) <sup>a</sup>	Minocyclin/Rifampicin (Cook critical Care) <sup>b</sup>
Darouiche et al. <sup>31</sup>	Standard – getunnelt (Cook critical Care)	Minocyclin/Rifampicin (Cook critical Care) <sup>b</sup>
Fraenkel et al. <sup>44</sup>	Silber, Platin, Karbon (Edwards Lifesciences) <sup>b</sup>	Minocyclin/Rifampicin (Cook critical Care) <sup>b</sup>
Hanna et al. <sup>61, 60</sup>	Standard (Cook critical Care)	Minocyclin/Rifampicin (Cook critical Care) <sup>b</sup>
León et al. <sup>81</sup>	Standard (Cook critical Care)	Minocyclin/Rifampicin (Cook critical Care) <sup>b</sup>
Marik et al. <sup>90</sup>	Standard (Arrow International) Chlorhexidin/Silber-Sulfadiazin (Arrow International) <sup>a</sup>	Minocyclin/Rifampicin (Cook critical Care) <sup>b</sup>
Raad et al. <sup>129</sup>	Standard (Cook critical Care)	Minocyclin/Rifampicin (Cook critical Care) <sup>b</sup>

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

a) Beschichtung der externen Oberfläche.

b) Beschichtung der externen und internen Oberfläche.



Zwei RCT von Schierholz et al.<sup>147</sup> und Yücel et al.<sup>175</sup> werden nicht einbezogen, da in der Interventionsgruppe neben Rifampicin ein anderer Wirkstoff, das Antimykotikum Miconazol zur antimikrobiellen Beschichtung verwendet wird. Damit wird hier eine andere Technologie untersucht.

Die 18 einbezogenen systematischen Übersichtsarbeiten sind in Tabelle 11 aufgeführt. Sie schließen, je nach Fragestellung und Recherchezeitpunkt, einen Teil oder alle der oben aufgeführten RCT zu MR-beschichteten ZVK ein. Die Leitlinie von Pratt et al.<sup>128</sup> stützt sich auf andere Übersichtsarbeiten.

Die Autoren der frühesten vorliegenden Übersichtsarbeiten<sup>91, 100</sup> führten ihre Recherchen 1999 durch und identifizierten jeweils nur ein RCT. Auch spätere Arbeiten mit einem Recherchezeitpunkt bis 2005 bezogen trotz eher allgemeiner Fragestellungen zur Effektivität antimikrobiell beschichteter ZVK nur ein bis sechs der RCT ein.

In den aktuelleren Übersichtsarbeiten mit einem Recherchezeitpunkt ab 2006 wird die Mehrheit der RCT einbezogen oder es werden sehr spezialisierte Fragestellungen bearbeitet. Die Einschränkung auf Patienten, die eine parenterale Ernährung oder eine Chemotherapie über den ZVK<sup>111</sup> oder eine Hämodialyse<sup>132</sup> erhalten, führt dazu, dass lediglich eine Studie einbezogen werden kann. Allerdings führen auch bei den übrigen Reviews die Beschränkung der Suchbegriffe auf Rifampicin und Infektion<sup>43</sup>, die Einschränkung auf Patienten in der akutstationären Versorgung<sup>110</sup> bzw. der maximalen ZVK-Tage<sup>134</sup> oder der Ausschluss von Hämodialysepatienten<sup>54</sup> dazu, dass nicht alle Studien berücksichtigt werden. Zudem wird das RCT von Darouiche et al.<sup>31</sup>, das MR-ZVK mit herkömmlichen getunnelten ZVK vergleicht, in vielen aktuellen Reviews nicht berücksichtigt<sup>18, 71, 110, 134</sup>. Lediglich die aktuellste Übersichtsarbeit von Wang et al.<sup>170</sup> bezieht alle hier berücksichtigten RCT ein.

**Tabelle 11: Einbezogene systematische Übersichtsarbeiten zur medizinischen Bewertung**

Referenz	Zeitpunkt der Recherche	Vergleich	n einbezogene Studien (gesamt)	n einbezogene RCT zu MR-ZVK
Casey et al. <sup>18</sup>	2008	MR-ZVK vs. ZVK, MR-ZVK vs. AM-ZVK	34	7
Falagas et al. <sup>43</sup>	2006	MR-ZVK vs. ZVK, MR-ZVK vs. AM-ZVK	8	7
Gilbert und Harden <sup>54</sup>	K. A.	MR-ZVK vs. ZVK, MR-ZVK vs. AM-ZVK	37	7
Gastmeier et al. <sup>50</sup>	2003	MR-ZVK vs. ZVK	21	3
Hockenhull et al. <sup>70</sup>	2005	MR-ZVK vs. ZVK	32	6
Hockenhull et al. <sup>71</sup>	2007	MR-ZVK vs. ZVK	38	7
Marin et al. <sup>91</sup>	1999	MR-ZVK vs. ZVK	11	1
McConnell et al. <sup>94</sup>	2001	MR-ZVK vs. ZVK	11	1
Mermel <sup>100</sup>	1999	MR-ZVK vs. ZVK	10	1
Niël-Weise et al. <sup>110</sup>	2007	MR-ZVK vs. ZVK, MR-ZVK vs. AM-ZVK	21	6
Niël-Weise et al. <sup>111</sup>	2007	MR-ZVK vs. ZVK, MR-ZVK vs. AM-ZVK	9	1
Oinonen et al. <sup>119</sup>	K. A.	MR-ZVK vs. ZVK	13	2
Pai et al. <sup>120</sup>	2000	MR-ZVK vs. ZVK, MR-ZVK vs. AM-ZVK	27	3
Pratt et al. <sup>128</sup>	2005	MR-ZVK vs. ZVK	Übersichtsarbeiten	Übersichtsarbeiten
Rabindranath et al. <sup>132</sup>	2009	MR-ZVK vs. ZVK	29	1
Ramritu et al. <sup>134</sup>	2006	MR-ZVK vs. ZVK, MR-ZVK vs. AM-ZVK	34	6
Walder et al. <sup>169</sup>	2000	MR-ZVK vs. ZVK	23	2
Wang et al. <sup>170</sup>	2009	MR-ZVK vs. ZVK, MR-ZVK vs. AM-ZVK	48	8

AM = Antimikrobiell. MR = Minocyclin/Rifampicin. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

Für die weiteren Darstellungen werden ausschließlich Übersichtsarbeiten einbezogen, deren Recherchezeitpunkt ab 2006 liegt, dem Datum der Publikation des letzten RCT. Zudem werden nur Übersichtsarbeiten berücksichtigt, die nicht nur auf eine spezifische Fragestellung, wie parenterale Ernäh-

rung oder Dialyse, fokussiert sind. Daher werden die folgenden sieben Übersichtsarbeiten für die medizinische Bewertung zusätzlich zu den berücksichtigten RCT herangezogen: Casey et al.<sup>18</sup>, Falagas et al.<sup>43</sup>, Gilbert und Harden<sup>54</sup>, Hockenhull et al.<sup>71</sup>, Niël-Weise et al.<sup>110</sup>, Ramritu et al.<sup>134</sup>, Wang et al.<sup>170</sup>.

## 5.2.2 Ausgeschlossene Publikationen

Insgesamt werden nach Durchsicht der Publikationen im Volltext 54 Artikel von der medizinischen Bewertung ausgeschlossen. Darüber hinaus sind drei Publikationen nicht zu besorgen (Tabelle 12).

**Tabelle 12: Ausgeschlossene Publikationen (medizinische Bewertung)**

Ausschlussgrund (Mehrfachnennungen möglich)	N Publikationen
Narratives Review oder Leserbrief/Kommentar	29 Publikationen
Kein Bezug zur Fragestellung (kein Vergleich mit MR-beschichteten ZVK)	8 Publikationen
Kein RCT	9 Publikationen
Keine systematische Übersichtsarbeit (Protokoll für ein Cochrane Review)	1 Publikation
Keine publizierten Daten (nur als Abstract verfügbar)	4 Publikationen
Doppelpublikation	4 Publikationen
Nicht verfügbar	3 Publikationen

MR = Minocyclin/Rifampicin. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

## 5.2.3 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien

Alle acht eingeschlossenen Studien sind RCT. Insgesamt untersuchen sechs der RCT, ob MR-beschichtete ZVK im Vergleich zu herkömmlichen ZVK zu einer geringeren Rate von Blutbahninfektionen bzw. ZVK-Kolonisationen führen. Dabei werden im RCT von Darouiche et al.<sup>31</sup> in der Kontrollgruppe getunnelte ZVK verwendet. Das RCT von Marik et al.<sup>90</sup> verfügt über drei Studienarme, sodass ein Vergleich MR-beschichteter ZVK mit herkömmlichen ZVK und mit antiseptisch beschichteten ZVK möglich ist. Zwei weitere RCT untersuchen MR-beschichtete ZVK im Vergleich zu anderen antimikrobiell beschichteten ZVK.

Die Überprüfung der methodischen Qualität der RCT bezieht sich insbesondere auf die Randomisierung, die Vergleichbarkeit zwischen Interventions- und Kontrollgruppe sowie die Verblindung (vgl. Tabelle 13).

Ein Großteil der einbezogenen RCT macht Angaben zu den Verfahren, die zur Randomisierung eingesetzt wurden. Mehrheitlich wurden für die ZVK computergenerierte Identifikationsnummern vergeben und anschließend eine Blockrandomisierung vorgenommen<sup>19, 33, 44, 61, 81, 129</sup>. Dazu wurden die ZVK meist in Kartons mit jeweils drei MR-ZVK und drei Vergleichs-ZVK zusammengestellt. Für das RCT von Marik et al.<sup>90</sup> wurden die Patienten nach einem Zufallsverfahren randomisiert. Darouiche et al.<sup>31</sup> machen keine Angaben zum verwendeten Randomisierungsverfahren. In den RCT, die eine Blockrandomisierung verwendeten, erfolgte eine verdeckte Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen. Aus den Kartons konnte jeweils nur das obere oder das untere der randomisierten ZVK-Sets entnommen werden<sup>19, 33, 44, 61, 81, 129</sup>. Zu den RCT von Darouiche et al.<sup>31</sup> und Marik et al.<sup>90</sup> liegen keine Angaben dazu vor, ob die Zuordnung der Patienten verdeckt erfolgte. Bezüglich der Randomisierung lässt sich festhalten, dass für die RCT von Chatzinikolaou et al.<sup>19</sup>, Darouiche et al.<sup>33</sup>, Fraenkel<sup>44</sup>, Hanna et al.<sup>61</sup>, León et al.<sup>81</sup>, Marik et al.<sup>90</sup> und Raad et al.<sup>129</sup> davon auszugehen ist, dass alle Teilnehmer dieselbe Chance zur Zuordnung zu Interventions- oder Kontrollgruppe hatten. Entsprechend wurde in diesen RCT die Gefahr einer Einflussnahme der Untersucher auf die Zuordnung der Patienten zu Interventions- und Kontrollgruppe minimiert.

Tabelle 13: Methodischen Qualität der einbezogenen Studien

Studien	Randomisierung		Vergleichbarkeit		ZVK-Anlage	Verblindung		Auswertung
	Zufalls-methode	Verdeckte Zuordnung	Berichtet	Erreicht		Pflege <sup>a</sup>	Patienten	
<b>MR-ZVK vs. herkömmlicher ZVK</b>								
Chatzinikolaou et al. <sup>19</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja
Darouiche et al. <sup>31</sup>	K. A.	K. A.	Ja	Ja/Nein <sup>b</sup>	n. r.	K. A.	K. A.	Ja
Hanna et al. <sup>61</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja
León et al. <sup>81</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja/Nein <sup>c</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja
Marik et al. <sup>90</sup>	Ja	K. A.	Ja	Ja	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Raad et al. <sup>129</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	K. A.
<b>MR-ZVK vs. antimikrobiell beschichteter ZVK</b>								
Darouiche et al. <sup>33</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Fraenkel et al. <sup>44</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	K. A.	Ja
Marik et al. <sup>90</sup>	Ja	K. A.	Ja	Ja	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.

K. A. = Keine Angabe. MR = Minocyclin/Rifampicin. n. r. = Nicht relevant. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

a) Ärztliches und pflegendes Personal.

b) Liegedauer der ZVK in der Kontroll- deutlich länger als in der Interventionsgruppe.

c) In der Interventionsgruppe signifikant weniger Patienten mit Neutropenie. Ansonsten beide Gruppen vergleichbar.

Alle Studien machen Angaben zur Vergleichbarkeit von Kontroll- und Interventionsgruppe. Diese konnte in allen Studien in Bezug auf demografische Kriterien erreicht werden. Hinsichtlich der Grunderkrankungen zeigt sich lediglich in der Studie von León et al.<sup>81</sup> ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Anzahl neutropenischer Patienten. In der Kontrollgruppe wiesen signifikant weniger Patienten eine Neutropenie auf. Insgesamt ist davon auszugehen, dass in den Studien weitgehend vergleichbare Gruppen untersucht werden. In der Studie von Darouiche et al.<sup>31</sup> war die Liegedauer der ZVK in der Kontrollgruppe, die getunnelte ZVK erhalten hatte, deutlich länger als in der Interventionsgruppe (vgl. Tabelle 15). Dies wird von den Autoren darauf zurückgeführt, dass bei chirurgisch gelegten getunnelten ZVK eher gezögert wird, diese zu entfernen.

Ein Teil der Publikationen weist in Bezug auf die Darstellung der Verblindung der verschiedenen Gruppen eine unzureichende Berichtsqualität auf. Darouiche et al.<sup>31</sup> geben lediglich an, dass die Evaluation des Outcomes verblindet vorgenommen wurde und machen keine Angaben zu den übrigen Aspekten. Da die Vergleichs-ZVK allerdings getunnelt wurden, ist davon auszugehen, dass eine Verblindung bei Anlage und Pflege der ZVK sowie der Patienten nicht möglich war.

Am häufigsten wurde eine Verblindung bei der Laborauswertung der Blutkulturen sowie der Beurteilung der Outcomes vorgenommen<sup>19, 31, 61, 81, 33, 44</sup>. Zudem erfolgte häufig eine Verblindung der Patienten<sup>19, 31, 61, 81, 33, 44</sup>.

Zu berücksichtigen ist, dass ein zusätzlicher Nutzen MR-beschichteter ZVK zur Reduktion von Blutbahninfektionen nur abschätzbar ist, wenn in Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbare, insbesondere hygienische, Ausgangsbedingungen gewährleistet werden. Insofern ist eine Verblindung des Personals bei der Katheteranlage und bei der routinemäßigen Versorgung der Patienten essenziell. Dies geschieht lediglich in zwei RCT<sup>81, 33</sup>. In der Hälfte der Studien wird versucht, verzerrende subjektive Einflüsse bei der Auswertung der Outcomes zu minimieren, indem die auswertenden Personen gegenüber der Zuordnung der Teilnehmer verblindet sind<sup>19, 31, 61, 81, 33, 44</sup>. Dagegen dürfte eine Verblindung der Patienten in der intensivmedizinischen Betreuung in Bezug auf die Gefahr verzerrender Einflüsse eher eine untergeordnete Rolle spielen.

Entsprechend können lediglich die Studien von León et al.<sup>81</sup> und Darouiche et al.<sup>33</sup> uneingeschränkt als RCT mit geringem Risiko für systematische Verzerrungen der Evidenzstufe 1+ zugeordnet werden.

Da Angaben zur Verblindung und/oder zur Randomisierung fehlen, müssen die Studien von Darouiche et al.<sup>31</sup> und von Marik et al.<sup>90</sup> als RCT mit hohem Risiko für systematische Verzerrungen der Evidenzstufe 1– zugeordnet werden. Die RCT von Chatzinikolaou et al.<sup>19</sup>, Hanna et al.<sup>61</sup>, Raad et al.<sup>129</sup> und Fraenkel et al.<sup>44</sup> nehmen zumindest eine adäquate Randomisierung sowie Chatzinikolaou et al.<sup>19</sup>, Hanna et al.<sup>61</sup>, Darouiche et al.<sup>31</sup> und Fraenkel et al.<sup>44</sup> auch eine Verblindung bei der Auswertung vor. Dabei ist zu berücksichtigen, in welche Richtung die verzerrenden Effekte gehen.

- Fehlende Angaben zur Randomisierung<sup>31, 90</sup> und/oder fehlende Angaben zur Verblindung bei der Auswertung der Outcomes<sup>90, 129</sup> dürften eher zu einer Überschätzung der protektiven Effekte der MR-beschichteten ZVK führen.
- Dagegen dürfte eine fehlende Verblindung bei Anlage und Pflege der ZVK bzw. fehlenden Angaben dazu<sup>19, 31, 61, 90, 129, 44</sup> eher zu einer Unterschätzung der protektiven Effekte führen.

Unter den RCT, die mit einem erhöhten Risiko für Verzerrungen behaftet sind, führen diese bei drei RCT dazu, dass protektive Effekte sowohl unter- als auch überschätzt werden könnten<sup>31, 90, 129</sup> und bei drei RCT dazu, dass protektive Effekte eher unterschätzt werden<sup>19, 61, 44</sup>.

## 5.2.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Die ersten RCT zu MR-beschichteten ZVK wurden Mitte der 1990er Jahre durchgeführt<sup>33, 129</sup>. In den meisten RCT lag der Studienzeitraum zwischen 1999 und 2002<sup>19, 61, 81, 44</sup>.

Ein Großteil der Studien wurde in den USA durchgeführt<sup>19, 31, 61, 90, 129, 33</sup>. Es liegen lediglich eine europäische<sup>81</sup> und eine australische<sup>44</sup> Studie vor. Die Hälfte der RCT sind Multicenterstudien<sup>31, 81, 129, 33</sup> (Tabelle 14).

**Tabelle 14: Studiencharakteristika der einbezogenen RCT zur medizinischen Bewertung**

Studien	Zeitraum	Land	Multicenter	Setting	Förderung
<b>MR-ZVK vs. herkömmlicher ZVK</b>					
Chatzinikolaou et al. <sup>19</sup>	2000 bis 2002	USA	Nein	Teilweise IB <sup>a</sup>	Fördergelder von Cook
Darouiche et al. <sup>31</sup>	K. A.	USA	Ja	K. A.	Fördergelder von Cook
Hanna et al. <sup>61</sup>	1999 bis 2002	USA	Nein	K. A.	Fördergelder von Cook
León et al. <sup>81</sup>	1999 bis 2002	Spanien	Ja	IB	Fördergelder von Cook
Marik et al. <sup>90</sup>	K. A.	USA	Nein	IB	Studienkatheter vom Hersteller (Cook/Arrow)
Raad et al. <sup>129</sup>	1994 bis 1995	USA	Ja	Teilweise IB <sup>b</sup>	Studienkatheter vom Hersteller (Cook)
<b>MR-ZVK vs. antimikrobiell beschichteter ZVK</b>					
Darouiche et al. <sup>33</sup>	1995 bis 1997	USA	Ja	Teilweise IB <sup>c</sup>	Fördergelder von Cook
Fraenkel et al. <sup>44</sup>	2000 bis 2001	Australien	Nein	IB	Fördergelder von Edwards Lifescience Studienkatheter von Herstellern (Cook/Arrow)
Marik et al. <sup>90</sup>	K. A.	USA	Nein	IB	Studienkatheter von Herstellern (Cook/Arrow)

IB = Intensivmedizinische Betreuung. K. A. = Keine Angabe. MR = Minocyclin/Rifampicin. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

a) IB-betretete Patienten in der Kontrollgruppe 83 % und in der Interventionsgruppe 82 %.

b) K. A. dazu, wie sich die Patienten auf die Gruppen verteilen, sondern dass 65 % der herkömmlichen und 62 % der MR-beschichteten ZVK auf einer Intensivstation gelegt wurden.

c) IB-Patienten in der Kontrollgruppe 67 % und in der Interventionsgruppe 66 %.

In drei RCT wurden ausschließlich intensivmedizinisch betreute Patienten eingeschlossen<sup>81, 90, 44</sup>. Weitere drei RCT beziehen überwiegend intensivmedizinisch betreute Patienten ein<sup>19, 129, 33</sup>. Insofern können diese Studien zu Aussagen über ZVK-assoziierte Blutbahninfektionen und ZVK-Kolonisationen bei intensivmedizinisch betreuten Patienten herangezogen werden. Dagegen bleibt unklar, in welchem Setting die Studien von Darouiche et al.<sup>31</sup> und Hanna et al.<sup>61</sup> durchgeführt wurden. Zwei Studien be-

ziehen ausschließlich Krebspatienten ein<sup>61</sup> bzw. Krebspatienten, die eine Dialyse benötigen<sup>19</sup>. In den übrigen Studien ist die Patientenpopulation in Bezug auf die zugrunde liegende Erkrankung gemischt oder es liegen keine Angaben dazu vor<sup>90</sup>.

Angaben zur Verteilung weiterer Infektionsrisiken unter den Patienten, insbesondere zu weiteren invasiven Maßnahmen, können den Publikationen von Chatzinikolaou et al.<sup>19</sup> und von Darouiche et al. von 2005<sup>31</sup> und 1999<sup>33</sup> entnommen werden. Demnach erhalten zwischen 8,6 %<sup>31</sup> und 47,0 %<sup>19</sup> der einbezogenen Patienten eine künstliche Beatmung und bei 10,8 %<sup>31</sup> bis 82,8 %<sup>19</sup> der Patienten liegen neben dem Studienkatheter weitere ZVK. Da sich im Vergleich zu den beiden anderen RCT in der Studie von Chatzinikolaou et al.<sup>19</sup> der höchste Anteil an intensivmedizinisch betreuten Patienten befindet, ist davon auszugehen, dass hier die Situation intensivmedizinisch betreuter Patienten am besten widerspiegelt wird.

Alle Studien erhalten Unterstützungen durch die Firma Cook, die den MR-beschichteten ZVK herstellt. Die Leistungen der Herstellerfirma beziehen sich in einigen RCT nur darauf, dass Studienkatheter zur Verfügung gestellt werden<sup>44, 90, 129</sup>. Fünf Studien erhielten darüber hinausgehende Fördergelder von Cook<sup>19, 31, 33, 61, 81</sup>. Anzumerken ist, dass Fraenkel et al.<sup>44</sup> für ihren Vergleich MR-beschichteter ZVK mit antimikrobiell beschichteten ZVK auch Fördergelder vom Hersteller der in der Vergleichsgruppe eingesetzten mit SPK-impregnierten ZVK erhalten haben (Tabelle 15).

**Tabelle 15: Studiencharakteristika der einbezogenen RCT zur medizinischen Bewertung**

Studien	Lichtung	Lage	Dauer (Tage, Median)	KG (n)	IG (n)
<b>MR-ZVK vs. herkömmlicher ZVK</b>					
Chatzinikolaou et al. <sup>19</sup>	2	Femoralvene	8	70	70
Darouiche et al. <sup>31</sup>	1 oder 2	Subklaviavene <sup>a</sup>	IG 30/KG 44 (IG 29/KG 38) <sup>b</sup>	163	188
Hanna et al. <sup>61</sup>	1 oder 2	Peripherer ZVK oder Subklaviavene	IG 66 KG 63	178	192
León et al. <sup>81</sup>	3	Subklavia-, Jugular- oder Femoralvene	(IG 10,3/ KG 10,4) <sup>b</sup>	237	228
Marik et al. <sup>90</sup>	3	Subklavia-, Jugular- oder Femoralvene	6	K. A. <sup>c</sup>	K. A. <sup>c</sup>
Raad et al. <sup>129</sup>	3	Subklavia-, Jugular- oder Femoralvene	(6) <sup>b</sup>	K. A. <sup>d</sup>	K. A. <sup>d</sup>
<b>MR-ZVK vs. antimikrobiell beschichteter ZVK</b>					
Darouiche et al. <sup>33</sup>	3	Subklavia-, Jugular- oder Femoralvene	IG 8,4/KG 8,2 (IG 6/KG 7) <sup>b</sup>	K. A. <sup>e</sup>	K. A. <sup>e</sup>
Fraenkel et al. <sup>44</sup>	K. A.	Bevorzugt Subklaviavene <sup>f</sup>	6,2 (5,8) <sup>b</sup>	K. A. <sup>g</sup>	K. A. <sup>g</sup>
Marik et al. <sup>90</sup>	3	Subklavia-, Jugular- oder Femoralvene	6	K. A. <sup>c</sup>	K. A. <sup>c</sup>

Dauer: Durchschnittliche Liegedauer der ZVK in Tagen; bei Unterschieden zwischen Interventions- und Kontrollgruppe werden beide Gruppen angegeben.

IG = Interventionsgruppe. K. A. = Keine Angabe. KG = Kontrollgruppe. MR = Minocyclin/Rifampicin. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

- Außer bei thrombosierter Subklaviavene, dann wird die Jugularvene als Insertionsort gewählt.
- Median der Liegedauer der ZVK in Tagen; bei Unterschieden zwischen IG und KG werden beide Gruppen angegeben.
- Es wurden 120 Patienten randomisiert.
- Es wurden 298 randomisierte ZVK bei insgesamt 281 Patienten eingesetzt.
- Es wurden 865 randomisierte Studienkatheter bei 817 Patienten eingesetzt.
- Ansonsten Jugularvene, erst an dritter Stelle femoraler Zugang.
- Es werden keine Angaben zur Anzahl der einbezogenen Patienten gemacht. Es wurden insgesamt 319 ZVK auf die IG und 327 ZVK auf die KG randomisiert.

Die Studienkatheter besaßen zwischen einem und drei Lumen. In der Studie von Darouiche et al.<sup>31</sup> waren die ZVK in der Kontrollgruppe getunnelt. Überwiegend waren für die Anlage der ZVK mehrere Lokalisationen möglich. In zwei RCT war die Subklaviavene als bevorzugter Insertionsort vorgegeben<sup>31, 44</sup>. In dem RCT von Chatzinikolaou et al.<sup>19</sup>, in dem die Studienkatheter für die Dialyse verwendet

wurden, war ein femoraler Anlageort vorgegeben, um bei einer Studienpopulation, die teilweise bereits mit ZVK versorgt war vergleichbare Ausgangsbedingungen zu schaffen. Dabei machen die Autoren keine Angaben zu Maßnahmen, die sicherstellen könnten, dass die Studienkatheter, insbesondere in der Kontrollgruppe, nicht von bereits liegenden ZVK besiedelt werden (vgl. hierzu auch zum Nachweis des Outcomes Abschnitt 5.2.5). Lediglich in der Studie von Hanna et al.<sup>61</sup> wurden außer den zentral angelegten auch periphere ZVK verwendet.

Die Liegedauer der ZVK liegt in den Studien mehrheitlich zwischen sechs und zehn Tagen. Eine deutlich längere Dauer von bis zu 66 Tagen wird in den Publikationen von Darouiche et al.<sup>31</sup> und Hanna et al.<sup>61</sup> berichtet.

Nur ein Teil der einbezogenen RCT macht Angaben dazu, wie viele Patienten sich nach der Randomisierung jeweils in der Interventions- und Kontrollgruppe befanden. Da allerdings Angaben zur Gesamtzahl der Patienten vorliegen, die Studienkatheter erhielten, wird insgesamt deutlich, dass bislang sehr kleine bis eher kleine Studien durchgeführt wurden. Zudem werden die Vergleich- und Übertragbarkeit der Studien dadurch erschwert, dass einige Studien lediglich Zahlenangaben zu den einbezogenen ZVK, nicht jedoch zu den Patienten in den randomisierten Gruppen machen.

## 5.2.5 Nachweis des Outcomes

In Bezug auf den Nachweis einer Kolonisation der Katheterspitze werden zwar weitgehend dieselben Methoden verwendet, dennoch zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Studien (vgl. Tabelle 16). In nahezu allen RCT wurden die semiquantitative Abrollmethode und die quantitative Ultraschallkultur angewandt<sup>31, 61, 81, 129, 33, 44</sup>. Als Kriterium für eine Kolonisation dienen bei der Abrollmethode 15 koloniebildende Einheiten, bei der Ultraschallkultur 1.000 und mehr koloniebildende Einheiten<sup>31, 61, 129, 33, 44</sup>. Dabei musste für einen positiven Nachweis eines von beiden Kriterien erfüllt sein<sup>31, 61, 129, 33, 44</sup>. Als Material dient mehrheitlich ein vier Zentimeter langes Segment aus der ZVK-Spitze; zusätzlich wird in fünf Studien ein Segment hinzugezogen, das subkutan gelegen hatte. Nur in der Studie von Marik et al.<sup>90</sup> wird ein kürzeres Katheterstück (2 cm) für den Besiedlungsnachweis untersucht.

Nur eine ältere Studie<sup>90</sup> verwendet allein die Abrollmethode und eine aktuellere Studie allein Ultraschallkultur<sup>19</sup>. León et al.<sup>81</sup> setzen zwar beide Methoden ein, legen aber für die Ultraschallkultur einen deutlich niedrigeren Grenzwert an und sind somit in Bezug auf den Nachweis einer Kolonisation deutlich sensitiver als die anderen Studien (vgl. Tabelle 16).

Zwar ist die Ultraschallkultur deutlich sensitiver als die Abrollmethode, allerdings ist hier auch die Liegedauer der ZVK zu berücksichtigen. Bei einer durchschnittlich eher kurzen Liegedauer von bis zehn Tagen besteht ein Infektionsrisiko insbesondere über Hautkeime, die durch die Insertionsstelle einwandern, die Außenseite des Katheters besiedeln und über die Abrollmethode nachgewiesen werden könnten (vgl. Abschnitt 2.1.1 und Abschnitt 2.1.2). Erst bei längerer Liegedauer wächst das Risiko der Kolonisation der Innenseite der Katheter, die nur mithilfe der Ultraschallkultur nachgewiesen werden kann. Beide Studien, die eine längere Liegedauer berichten, wenden beide Nachweismethoden an<sup>31, 61</sup>.

**Tabelle 16: Definition und Methodik des Nachweises einer Kolonisation des ZVK in den RCT**

Studien	Definition	Material	Methode
<b>MR-ZVK vs. herkömmlicher ZVK</b>			
Chatzinikolaou et al. <sup>19</sup>	≥ 1.000 CFU	ZVK-Spitze (4 cm)	Ultraschallkultur
Darouiche et al. <sup>31</sup>	≥ 15 CFU oder ≥ 1.000 CFU	ZVK-Spitze (4 cm)/ subkutane Sektion (4 cm)	Abrollmethode und Ultraschallkultur
Hanna et al. <sup>61</sup>	≥ 15 CFU oder ≥ 1.000 CFU	ZVK-Spitze (5 bis 7 cm)/ subkutanes Segment	Abrollmethode und Ultraschallkultur
León et al. <sup>81</sup>	≥ 15 CFU oder ≥ 100 CFU	ZVK-Spitze (4 cm)/ subkutane Sektion (4 cm)	Abrollmethode und Ultraschallkultur
Marik et al. <sup>90</sup>	≥ 15 CFU	ZVK-Spitze (2 cm)	Abrollmethode
Raad et al. <sup>129</sup>	≥ 15 CFU oder ≥ 1.000 CFU	ZVK-Spitze (4 cm)/ subkutane Sektion (4 cm)	Abrollmethode und Ultraschallkultur

**Tabelle 16: Definition und Methodik des Nachweises einer Kolonisation des ZVK in den RCT – Fortsetzung**

Studien	Definition	Material	Methode
<b>MR-ZVK vs. antimikrobiell beschichteter ZVK</b>			
Darouiche et al. <sup>33</sup>	≥ 15 CFU oder ≥ 1.000	ZVK-Spitze (4 cm)/ subkutane Sektion (4 cm)	Abrollmethode und Ultraschallkultur
Fraenkel et al. <sup>44</sup>	≥ 15 CFU oder ≥ 1.000 CFU	ZVK-Spitze (4 cm)	Abrollmethode und Ultraschallkultur
Marik et al. <sup>90</sup>	≥ 15 CFU	ZVK-Spitze (2 cm)	Abrollmethode

CFU = Colony Forming Units. MR = Minocyclin/Rifampicin. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

In der folgenden Tabelle 17 sind die Kriterien für einen Nachweis des Outcomes „Blutbahninfektion“ dargestellt. Mehrheitlich wird in den RCT das Outcome „ZVK-bezogene Blutbahninfektion“ über klinische Symptome, eine Kolonisation des ZVK sowie eine positive periphere Blutkultur definiert<sup>19, 31, 81, 129, 33</sup>. Lediglich die beiden RCT von Marik et al.<sup>90</sup> und Fraenkel et al.<sup>44</sup> beziehen keine klinischen Symptome in ihre Definition ein, wobei Fraenkel et al.<sup>44</sup> als Outcome „ZVK-bezogene Bakteriämie“ verwenden.

Als Material benutzen alle Studien das ZVK-Segment (siehe Tabelle 16) für den Nachweis einer Kolonisation sowie eine periphere Blutkultur. Dabei ist zu berücksichtigen, dass lediglich in der Studie von Fraenkel et al.<sup>44</sup> bei der Entfernung des Studienkatheters ZVK immer eine periphere Blutkultur entnommen wird. In der Studie von Hanna et al.<sup>61</sup> wird zwar im Studienzeitraum sowie beim Auftreten von klinischen Symptomen eine periphere Blutkultur entnommen, allerdings wiesen die ZVK in dieser Studie auch eine lange Liegedauer auf, die teilweise auch über den Studienzeitraum hinaus ging. Daher wurde in diesen Fällen statt der Katheterspitze eine Blutkultur aus dem noch liegenden Katheter für den Nachweis einer mikrobiellen Katheterkolonisation verwendet.

Dagegen wird eine periphere Blutkultur in drei Studien nur entnommen, wenn klinische Symptome auftreten<sup>31, 81, 33</sup> und weitere drei Studien machen hierzu keine Angaben<sup>19, 90, 129</sup>. Da das Infektionsrisiko bei unbehandelten ZVK potenziell höher eingestuft wird, besteht die Gefahr, dass die protektiven Effekte MR-beschichteter ZVK überschätzt werden, wenn die Entscheidung zur Blutentnahme unblindet erfolgt<sup>19, 31, 90, 129</sup>.

Die Identifizierung der Erreger erfolgt in der Regel über mikrobiologische Standardmethoden. Lediglich drei RCT verwenden molekularbiologische Methoden um sicher zu stellen, dass die in der peripheren Blutkultur und am kolonisierten Katheter identifizierten Erregerstämme tatsächlich übereinstimmen<sup>44, 81, 129</sup>.

In keinem RCT werden Angaben zu Auswirkungen einer eventuellen Ablösung der MR-Beschichtung bei der Anlage der Kulturen gemacht.

**Tabelle 17: Definitionen und Nachweis einer Blutbahninfektion bedingt durch den ZVK**

Studien	Definition	Erregerbestimmung	Material
<b>MR-ZVK vs. herkömmlicher ZVK</b>			
Chatzinikolaou et al. <sup>19</sup>	ZVK-bezogene Blutbahninfektion: Klinische Symptome, Kolonisation des ZVK und periphere Blutkultur mit dem gleichen Erreger	K. A.	ZVK-Segment und periphere Blutkultur
Darouiche et al. <sup>31</sup>	ZVK-bezogene Blutbahninfektion: Klinische Symptome, Kolonisation des ZVK und periphere Blutkultur mit dem gleichen Erreger	Mikrobiologische Standardmethode <sup>a</sup>	ZVK-Segment und periphere Blutkultur
Hanna et al. <sup>61</sup>	ZVK-bezogene Blutbahninfektion: Klinische Symptome, Kolonisation des ZVK und periphere Blutkultur mit gleichem Erreger (bsp. Spezies) <sup>b</sup>	Mikrobiologische Standardmethode	ZVK-Segment und periphere Blutkultur <sup>b</sup>

**Tabelle 17: Definitionen und Nachweis einer Blutbahninfektion bedingt durch den ZVK – Fortsetzung**

Studien	Definition	Erregerbestimmung	Material
<b>MR-ZVK vs. herkömmlicher ZVK</b>			
León et al. <sup>81</sup>	ZVK-bezogene Blutbahninfektion: Klinische Symptome, Kolonisation des ZVK und periphere Blutkultur mit dem gleichen Erreger	Molekularbiologische Methoden	ZVK-Segment und periphere Blutkultur
Marik et al. <sup>90</sup>	ZVK-bezogene Blutbahninfektion: Kolonisation des ZVK und periphere Blutkultur mit dem gleichen Erreger	K. A.	ZVK-Segment und periphere Blutkultur
Raad et al. <sup>129</sup>	ZVK-bezogene Blutbahninfektion: Klinische Symptome, Kolonisation des ZVK und periphere Blutkultur mit dem gleichen Erreger	Molekularbiologische Methode	ZVK-Segment und periphere Blutkultur
<b>MR-ZVK vs. antimikrobiell beschichteter ZVK</b>			
Darouiche et al. <sup>33</sup>	ZVK-bezogene Blutbahninfektion: Klinische Symptome, Kolonisation des ZVK und periphere Blutkultur mit dem gleichen Erreger	Mikrobiologische Standardmethode <sup>a</sup>	ZVK-Segment und periphere Blutkultur
Fraenkel et al. <sup>44</sup>	ZVK-Bakteriämie: Kolonisierter ZVK und Bakteriämie mit dem gleichen Erreger	Molekularbiologische Methoden	ZVK-Segment und periphere Blutkultur
Marik et al. <sup>90</sup>	ZVK-bezogene Blutbahninfektion: Kolonisation des ZVK und periphere Blutkultur mit dem gleichen Erreger	K. A.	ZVK-Segment und periphere Blutkultur

K. A. = Keine Angabe. MR = Minocyclin/Rifampicin. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

a) Zusätzlich molekulare Typisierung der isolierten Mikroorganismen.

b) Bei ZVK, die über Studienzeitraum hinaus liegen, wird statt der Untersuchung auf Kolonisation des ZVK eine Blutkultur aus ZVK verwendet.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die RCT als Outcome „ZVK-bezogene Blutbahninfektion“ verwenden, während KISS sowie NHSN das Outcome „ZVK-assoziierte Sepsis“ verwenden. Während für ZVK-bezogene Blutbahninfektionen auf der Basis mikro- oder molekularbiologischer Methoden ein Nachweis erbracht werden kann, dass es sich eindeutig um dieselben Erreger handelt, ist die dortige Definition ZVK-assoziiertes Sepsis bzw. Blutbahninfektion eher für die Surveillance geeignet. Sie beziehen sich auf Fälle von Personen mit klinischen Symptomen und positiver Erregerkultur, bei denen innerhalb von 48 Stunden vor Beginn der Symptome ein ZVK lag.

## 5.2.6 Übersichtsarbeiten

Zusätzlich zu den acht RCT werden in dieser Arbeit auch die sieben aktuellsten der insgesamt 18 vorliegenden systematischen Übersichtsarbeiten berücksichtigt. Nicht zuletzt aufgrund der geringen Stichprobengröße der Primärstudien führen alle Übersichtsarbeiten Metaanalysen durch. Allerdings weisen diese Reviews bezüglich der untersuchten Fragestellung Unterschiede auf:

- MR-beschichtete versus herkömmliche ZVK<sup>18, 71, 170</sup> oder (antimykotisch und) antibiotisch beschichtete versus herkömmliche ZVK<sup>54, 110, 134</sup>.
- MR-beschichtete versus andere ZVK<sup>43</sup>.
- MR-beschichtete versus antiseptisch beschichtete ZVK<sup>110</sup>.
- MR-ZVK versus CHSS-beschichtete ZVK<sup>54, 134, 170</sup>.
- MR-beschichtete versus SPK-imprägnierte ZVK<sup>54, 134, 170</sup>.

Zudem grenzen zwei Übersichtsarbeiten das Setting auf Patienten in der akutstationären<sup>110</sup> bzw. intensivmedizinischen Versorgung<sup>134</sup> ein.

Die Metaanalysen werden für die Outcomes „ZVK-bezogene Blutbahninfektion“<sup>18, 43, 54, 71, 110, 134, 170</sup> und/oder „Kolonisation des ZVK“<sup>18, 43, 54, 134, 170</sup> berechnet.



Der folgenden Tabelle 18 kann entnommen werden, welche der RCT in den Übersichtsarbeiten berücksichtigt werden.

**Tabelle 18: Einbezogene Studien der berücksichtigten systematischen Übersichtsarbeiten**

Studien	Casey et al. <sup>18</sup>	Falagas et al. <sup>43(a)</sup>	Gilbert und Harden <sup>54(c)</sup>	Hockenhull et al. <sup>71</sup>	Niël-Weise et al. <sup>110(d, e)</sup>	Ramritu et al. <sup>134(e)</sup>	Wang et al. <sup>170(f)</sup>
<b>MR-ZVK vs. herkömmlicher ZVK</b>							
Chatzinikolaou et al. <sup>19</sup>	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
Darouiche et al. <sup>31</sup>	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hanna et al. <sup>61</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
León et al. <sup>81</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Marik et al. <sup>90</sup>	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Raad et al. <sup>129</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<b>Metaanalyse</b>	Ja	Ja <sup>b</sup>	Ja <sup>c</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja
<b>MR-ZVK vs. antimikrobiell beschichteter ZVK</b>							
Darouiche et al. <sup>33</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Fraenkel et al. <sup>44</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Marik et al. <sup>90</sup>	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<b>Metaanalyse</b>	Nein	Nein	Ja <sup>b</sup>	Nein	Ja	Ja <sup>b</sup>	Ja <sup>b</sup>

CHSS = Chlorhexidin, Silber-Sulfadiazin. MR = Minocyclin/Rifampicin. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SPK = Silber, Platin und Karbon. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

- Metaanalyse für alle MR-Studien (7 Studien einbezogen).
- Verglichen werden MR-ZVK versus SPK<sup>44</sup> und MR-ZVK versus CHSS<sup>33, 90</sup>.
- Verglichen werden antibiotisch beschichtete mit Standard-ZVK (zusätzlich werden daher die RCT von Yücel et al.<sup>175</sup> – antimykotisch/antibiotisch – und Kamal et al.<sup>75</sup> einbezogen).
- Die Übersichtsarbeit bezieht sich auf Patienten in der akut stationären Versorgung, die voraussichtlich einen ZVK für maximal 10 Tage benötigen.
- Verglichen werden antibiotisch beschichtete mit Standard-ZVK (zusätzlich wird daher das RCT von Yücel et al.<sup>175</sup> einbezogen).
- Es wird eine Netzwerk-Metaanalyse durchgeführt.

Insgesamt schließen die systematischen Übersichtsarbeiten zwischen sechs und acht der RCT ein, die einen Vergleich MR-beschichteter mit herkömmlichen ZVK und/oder antiseptisch beschichteten ZVK vornehmen. Alle Übersichtsarbeiten beziehen die Arbeiten von León et al.<sup>81</sup>, Raad et al.<sup>129</sup> sowie von Darouiche et al.<sup>33</sup> und Fraenkel et al.<sup>44</sup> ein. Dagegen wird das aktuellere RCT von Darouiche et al.<sup>31</sup>, in dem die Kontrollgruppe einen getunnelten ZVK erhält und zudem eine durchschnittliche Liegedauer von deutlich mehr als zehn Tagen aufweist, lediglich von drei Übersichtsarbeiten<sup>43, 54, 170</sup> berücksichtigt. Zwei Übersichtsarbeiten untersuchen explizit ein akutstationäres<sup>110</sup> bzw. intensivmedizinisches<sup>134</sup> Setting und schließen das RCT von Hanna et al.<sup>61</sup> aus, das keine Angaben zum Setting macht. Gilbert und Harden<sup>54</sup> beziehen aufgrund des sehr hohen Infektionsrisikos von Dialysepatienten das RCT von Chatzinikolaou et al.<sup>19</sup> nicht ein. Da das RCT von Marik et al.<sup>90</sup> nicht unter den Varianten des Begriffs „Rifampicin“ verschlagwortet ist, konnten es Falagas et al.<sup>43</sup> bei ihrer Recherche nicht identifizieren.

Zwei Übersichtsarbeiten vergleichen antibiotisch beschichtete mit Standard-ZVK und beziehen in die Metaanalyse auch das RCT von Yücel et al.<sup>175</sup> ein, der antimykotisch/antibiotisch-beschichtete ZVK untersucht<sup>110, 134</sup>. Die Übersichtsarbeit von Gilbert und Harden<sup>54</sup> bezieht in die Metaanalyse darüber hinaus auch das RCT von Kamal et al.<sup>75</sup> ein, der eine nicht kommerziell verfügbare andere antibiotische Beschichtung untersucht, die direkt vor der ZVK-Anlage aufgebracht wird.

## 5.2.7 Blutbahninfektionen

In der folgenden Tabelle 19 sind die Angaben aus den Publikationen zum Outcome „Blutbahninfektion“ dargestellt.

**Tabelle 19: Fälle und RR ZVK-bezogener Blutbahninfektionen in den RCT**

Studien	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			RR (95 % KI)
	n	Fälle	AR	n	Fälle	AR	
<b>MR-ZVK vs. herkömmlicher ZVK</b>							
Chatzinikolaou et al. <sup>19</sup>	66	0	0,0 %	64	1	1,6 %	–
Darouiche et al. <sup>31</sup>	186	2	1,1 %	160	10	6,3 %	0,17 (0,04–0,77)
Hanna et al. <sup>61</sup>	182	3	1,6 %	173	14	8,1 %	0,20 (0,06–0,70)
León et al. <sup>81</sup>	187	6	3,2 %	180	11	6,1 %	0,53 (0,20–1,39)
Marik et al. <sup>90</sup>	38	K. A.	–	39	K. A.	–	–
Raad et al. <sup>129</sup>	(130) <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 % <sup>a</sup>	(136) <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>	5,1 % <sup>a</sup>	–
<b>MR-ZVK vs. antimikrobiell beschichtete ZVK</b>							
Darouiche et al. <sup>33</sup>	339 <sup>b</sup>	1 <sup>b</sup>	0,3 % <sup>b</sup>	359 <sup>b</sup>	12 <sup>b</sup>	3,3 % <sup>b</sup>	0,09 (0,01–0,68) <sup>b</sup>
Fraenkel et al. <sup>44</sup>	(280) <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	1,4 % <sup>a</sup>	(294) <sup>a</sup>	5 <sup>a</sup>	1,7 % <sup>a</sup>	0,84 (0,23–3,10) <sup>a</sup>
Marik et al. <sup>90</sup>	38	K. A.	–	36	K. A.	–	–

N = Anzahl der Patienten in den Gruppen. Fälle = Patienten, mit ZVK-bezogener Blutbahninfektion.

AR = Absolutes Risiko. K. A. = Keine Angabe. MR = Minocyclin/Rifampicin. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RR = Relatives Risiko. ZVK = Zentraler Venenkatheter. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

a) Zahlenangaben beziehen sich auf ZVK, da keine Angaben zu Patienten in den Gruppen gemacht werden.

b) In die Auswertung wird jeweils nur der erste ZVK pro Person einbezogen.

Der Publikation von Marik et al.<sup>90</sup> kann nicht entnommen werden, wie viele Patienten die Kriterien der Definition für ZVK-bezogene Blutbahninfektion erfüllen. Stattdessen finden sich im Text Zahlenangaben zu ZVK-bezogener Sepsis, ohne dass diese aber von den Autoren weiter definiert wird.

Bezogen auf Studien, die MR-beschichtete ZVK mit herkömmlichen ZVK vergleichen, zeigt sich, dass

- das absolute Risiko in der Interventionsgruppe zwischen 0 %<sup>19, 129</sup> und 3,2 %<sup>81</sup> schwankt.
- das absolute Risiko in der Kontrollgruppe zwischen 1,6 %<sup>19</sup> und 8,1 %<sup>61</sup> liegt.
- in allen Studien eine Reduktion des RR einer ZVK-bezogenen Blutbahninfektion zwischen 82,4 % und 47,5 % erreicht werden konnte, die allerdings nur in den beiden RCT von Darouiche et al.<sup>31</sup> und Hanna et al.<sup>61</sup> statistisch signifikant ist.

Alle Studien, die MR-beschichtete mit herkömmlichen ZVK vergleichen, weisen eine deutliche Reduktion des Risikos ZVK-bezogener Blutbahninfektionen auf. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es sich bei Chatzinikolaou et al.<sup>19</sup> um eine kleine Studie handelt, in der letztlich nur ein Fall einer Blutbahninfektion auftritt. Die Angaben von Raad et al.<sup>129</sup> beziehen sich lediglich auf gelegte ZVK und nicht auf Patienten. Daher werden die Berechnungen nur der Vollständigkeit halber vorgenommen.

In beiden Studien, die eine signifikante Reduktion des RR erreichen<sup>31, 61</sup>, bleibt unklar in welchem Setting die Intervention stattfindet. Zudem weisen beide Studien eine deutlich längere durchschnittliche Liegedauer der ZVK auf, als die übrigen RCT. Beide Studien sind mit der Gefahr von Verzerrungen behaftet, die

- im RCT von Darouiche et al.<sup>31</sup> sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Effekte begünstigen,
- im RCT von Hanna et al.<sup>61</sup> eher eine Unterschätzung der Effekte begünstigen.

Am ehesten ist die Studie von León et al.<sup>81</sup> auf die Zielgruppe dieser Arbeit „intensivmedizinisch betreute Patienten“ übertragbar. In dieser ausschließlich intensivmedizinisch betreuten Studienpopulation zeigt sich zwar eine Halbierung des RR einer ZVK-bezogenen Blutbahninfektion, die aber nicht statistisch signifikant ist. Bei der Interpretation der eher hohen Fallzahl in der Interventionsgruppe von León et al.<sup>81</sup> ist zu berücksichtigen, dass in dieser Studie ein wesentlich niedrigerer Grenzwert für den Nachweis einer Kolonisation verwendet wurde. Dieser Umstand betrifft allerdings beide Gruppen gleichermaßen, sodass zwar vergleichsweise hohe absolute Risiken einer Blutbahninfektion identifiziert werden, das RR der Einschätzung der Autoren des vorliegenden Berichts nach aber übertragbar ist.

In der qualitativ hochwertigen Studie von León et al.<sup>81</sup> zeigen sich substanziale, aber nicht statistisch signifikante protektive Effekte.

Während die RCT als Outcome ZVK-bezogene Blutbahninfektionen verwenden, bei denen ein eindeutiger Bezug zwischen kolonisiertem ZVK und dem Erreger der Blutbahninfektion hergestellt wird (vgl. 5.2.5), wird in der Surveillance als Outcome die „ZVK-assoziierte Blutbahninfektion“ berichtet, die sich auf Fälle von Personen mit klinischen Symptomen und positiver Erregerkultur bezieht, bei denen innerhalb von 48 Stunden vor Beginn der Symptome ein ZVK lag. Zum Verhältnis von ZVK-bezogenen zu ZVK-assoziierten Blutbahninfektionen kann lediglich das RCT von Chatzinikolaou et al.<sup>19</sup> einen Anhaltspunkt liefern. In der Kontrollgruppe traten neben dem einen Fall einer ZVK-bezogenen Blutbahninfektion auch zwei weitere Fälle einer ZVK-assoziierten Blutbahninfektion auf, in der Interventionsgruppe keiner. Demnach lag das absolute Risiko in der Interventionsgruppe bei Null und in der Kontrollgruppe bei 4,7 %. Da es sich um ein kleines RCT in einer Hochrisikopopulation handelt, sind diese Zahlen allerdings vorsichtig zu interpretieren.

Zum Effekt von MR-beschichteten ZVK im Vergleich zu anderen antimikrobiell beschichteten ZVK auf die Reduktion von ZVK-bezogenen Blutbahninfektionen liegen lediglich zwei Studien vor, die in der Kontrollgruppe entweder allein an der Außenseite beschichtete CHSS-ZVK verwenden<sup>33</sup> oder beidseitig beschichtete SPK-ZVK<sup>44</sup>. Die Studienpopulation besteht entweder ausschließlich<sup>44</sup> oder teilweise<sup>33</sup> aus intensivmedizinisch betreuten Patienten. In diesen beiden Studien:

- beträgt das absolute Risiko in der Interventionsgruppe 0,3 %<sup>33</sup> bzw. 1,4 %<sup>44</sup>.
- liegt das absolute Risiko in der Kontrollgruppe zwischen 1,7 %<sup>44</sup> und 3,3 %<sup>33</sup>.
- kann eine deutliche und statistisch signifikante Reduktion des RR<sup>33</sup> bzw. eine weder klinisch relevante noch statistisch signifikante Reduktion des RR<sup>44</sup> erreicht werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die Angaben von Fraenkel et al.<sup>44</sup> lediglich auf gelegte ZVK (und nicht auf eingeschlossene Patienten) beziehen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das RCT von Darouiche et al.<sup>33</sup>, das eine gute methodische Qualität aufweist, durch MR-beschichtete ZVK eine signifikante Reduktion des RR von 91,2 % feststellt. Allerdings wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse dadurch eingeschränkt, dass nur ein Teil der Studienpopulation intensivmedizinisch behandelt wurde.

Die einbezogenen Übersichtsarbeiten führen Metaanalysen durch, um dem Schwachpunkt der geringen Stichprobengröße zu begegnen. Die folgende Tabelle 20 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Metaanalysen zum Outcome ZVK-bezogene Blutbahninfektion.

**Tabelle 20: Ergebnisse der Metaanalysen zum Outcome Blutbahninfektion**

Übersichtsarbeiten	Vergleich	n Studien	RR/OR	(95 % KI)
Casey et al. <sup>18</sup>	MR-ZVK vs. herkömmliche	5 Studien	OR 0,29	(0,16 bis 0,52)
Hockenhull et al. <sup>71</sup>	MR-ZVK vs. herkömmliche	5 Studien	OR 0,26	(0,15 bis 0,47)
Wang et al. <sup>170</sup>	MR-ZVK vs. herkömmliche	6 Studien	OR 0,18	(0,08 bis 0,34)
Gilbert und Harden <sup>54</sup>	Antibiotische ZVK vs. herkömmliche	7 Studien	RR 0,28	(0,15 bis 0,54)
Niël-Weise et al. <sup>110</sup>	Antibiotische ZVK vs. herkömmliche	5 Studien	RR 0,26	(0,08 bis 0,82)
Ramritu et al. <sup>134</sup>	Antibiotische ZVK vs. herkömmliche	5 Studien	RR 0,39	(0,17 bis 0,92)
Falagas et al. <sup>43</sup>	MR-ZVK vs. andere <sup>a</sup> ZVK	7 Studien	OR 0,23	(0,14 bis 0,40)
Niël-Weise et al. <sup>110</sup>	Antibiotische vs. antiseptische ZVK	3 Studien	RR 0,32	(0,06 bis 1,72)
Gilbert und Harden <sup>54</sup>	MR-ZVK vs. CHSS-ZVK	2 Studien	RR 0,12	(0,02 bis 0,67)
Ramritu et al. <sup>134</sup>	MR-ZVK vs. CHSS-ZVK	2 Studien	RR 0,12	(0,02 bis 0,67)
Wang et al. <sup>170</sup>	MR-ZVK vs. CHSS-ZVK	2 Studien	OR 0,28	(0,12 bis 0,55)

**Tabelle 20: Ergebnisse der Metaanalysen zum Outcome Blutbahninfektion – Fortsetzung**

Übersichtsarbeiten	Vergleich	n Studien	RR/OR	(95 % KI)
Gilbert und Harden <sup>54</sup>	Antibiotische ZVK vs. SPK ZVK	1 Studie	RR 0,84	(0,23 bis 3,10)
Ramritu et al. <sup>134</sup>	MR-ZVK vs. SCP-ZVK	1 Studie	RR 0,82	(0,33 bis 2,05)
Wang et al. <sup>170</sup>	MR-ZVK vs. SCP-ZVK	1 Studie	OR 0,55	(0,16 bis 1,36)

n Studien = Anzahl der einbezogenen Studien. CHSS = Chlorhexidin, Silber-Sulfadiazin. MR = Minocyclin/Rifampicin. OR = Odds Ratio. RR = Relatives Risiko. ZVK = Zentraler Venenkatheter. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

a) Herkömmliche und antiseptisch beschichtete ZVK.

Metaanalysen für das Outcome ZVK-bezogene Blutbahninfektion werden von drei Übersichtsarbeiten vorgenommen, die die Wirksamkeit MR-beschichteter versus herkömmlicher ZVK untersuchen. Dabei berechnen Casey et al.<sup>18</sup> und Hockenhull et al.<sup>71</sup> Peto's Odds Ratio (OR) und kommen zu vergleichbaren Ergebnissen. Wang et al.<sup>170</sup> führen eine Netzwerk-Metaanalyse durch und beziehen zusätzlich die Studie von Darouiche et al.<sup>31</sup> ein.

Alle Übersichtsarbeiten zeigen, dass die Verwendung von MR-beschichteten ZVK im Vergleich zu herkömmlichen ZVK zu einer signifikanten Reduktion des Risikos von ZVK-bezogenen Blutbahninfektionen führt. Falagas et al.<sup>43</sup>, die in ihrer Metaanalyse MR-beschichtete ZVK herkömmlichen und antiseptisch beschichteten ZVK insgesamt gegenüberstellen, sehen ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen systematische Übersichtsarbeiten, die neben Studien zu MR-beschichteten ZVK auch Studien zu einer antimykotisch/antibiotischen<sup>110, 134</sup> bzw. nicht kommerziell verfügbaren antibiotischen<sup>54</sup> Beschichtung einbeziehen. Interessanterweise kommt die Übersichtsarbeit von Ramritu et al.<sup>134</sup>, die lediglich RCT einschließt, bei denen mindestens 50 % der Studienteilnehmer intensivmedizinisch betreut werden, zu einem weniger günstigen RR von 0,39, das aber immer noch einer Risikoreduktion von 61 % entspricht.

Werden MR-beschichtete ZVK mit antiseptisch beschichteten ZVK insgesamt oder mit SPK-Imprägnierung verglichen, ist die Reduktion des RR nicht statistisch signifikant. Lediglich für CHSS-beschichtete ZVK zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion des RR. Wobei anzumerken ist, dass hier auch die Studie von Marik et al.<sup>90</sup> einbezogen wurde, die nicht das definierte Outcome ZVK-bezogene Blutbahninfektionen, sondern andere nicht definierte Infektionen angibt.

Damit zeigen die Metaanalysen für MR-beschichtete ZVK im Vergleich zu herkömmlichen ZVK zwar eine signifikante Reduktion ZVK-bezogener Blutbahninfektionen. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass lediglich eines der einbezogenen RCT<sup>81</sup> als gut gemachtes RCT mit einem geringen Risiko für Verzerrungen eingestuft wurde. Zudem ist nur dieses RCT uneingeschränkt auf die Zielgruppe intensivmedizinisch betreuter Patienten übertragbar. Mit der Durchführung von Metaanalysen wird zwar das Problem der kleinen Studienpopulation gelöst, allerdings unter Einbeziehung weiterer RCT mit methodisch schlechterer Qualität und heterogenem Patientenspektrum, die in einem Fall zudem nur die Auswertung pro ZVK zulassen.

### 5.2.8 Mortalität aufgrund von Blutbahninfektionen

Zwei RCT<sup>31, 33</sup> machen Angaben zur Mortalität aufgrund von ZVK-bezogener Blutbahninfektion. Jeweils in der Kontrollgruppe, die getunnelte ZVK<sup>31</sup> oder CHSS-beschichtete ZVK<sup>33</sup> erhielt, traten ein<sup>31</sup> bzw. zwei<sup>33</sup> derartige Todesfälle auf. In beiden Studien betrug das absolute Risiko, aufgrund einer ZVK-bezogenen Blutbahninfektion zu versterben, in der Interventionsgruppe Null, während es in der Kontrollgruppe bei 0,6 %<sup>33</sup> bzw. 0,7 %<sup>31</sup> lag.

Zwei weitere RCT machen allgemeine Angaben zur Mortalität in den randomisierten Gruppen<sup>44, 81</sup>. Dabei fehlen Angaben zur Todesursache und die verstorbenen Patienten werden nicht in die Auswertungen zu den Outcomes „ZVK-bezogene Blutbahninfektion“ oder „Kolonisation des ZVK“ einbezogen. Fraenkel et al.<sup>44</sup> geben zudem nicht an, wie viele Personen in die Gruppen einbezogen wurden. Die Patientencharakteristika und Todesfälle beziehen sich daher auf die gelegten ZVK<sup>44</sup>. Demnach kam es bei 45 der 319 gelegten MR-beschichteten ZVK zu Todesfällen und bei 45 der 327 SPK-

imprägnierten ZVK. In dem spanischen RCT<sup>81</sup> betrug das absolute Risiko, im Studienzeitraum zu versterben, in der Interventions- 6,1 % und in der Kontrollgruppe, die herkömmliche ZVK erhielt, 7,1 %. Das RR beläuft sich auf 0,86 (95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,43–1,79). Insgesamt zeigen sich keine substanziellen Unterschiede in Hinblick auf die Mortalität (vgl. Tabelle 21).

**Tabelle 21: Mortalität in den randomisierten Gruppen**

	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			RR (95 % KI)
	n	Fälle	AR	n	Fälle	AR	
<b>Mortalität bei Patienten mit ZVK-bezogener Blutbahninfektion</b>							
Darouiche et al. <sup>31</sup>	166	0	0,0 %	146	1	0,7 %	–
Darouiche et al. <sup>33</sup>	339	0	0,0 %	359	2	0,6 %	–
<b>Mortalität insgesamt</b>							
León et al. <sup>81</sup>	228	14	6,1 %	237	17	7,1 %	0,86 (0,43 bis 1,70)

AR = Absolutes Risiko. RR = Relatives Risiko. ZVK = Zentraler Venenkatheter. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

## 5.2.9 Kolonisation des ZVK

Die Kolonisation der ZVK wird als sekundäres Outcome berücksichtigt. Lediglich in dem RCT von Hanna et al.<sup>61</sup> wird dieses Outcome nicht dargestellt. Die folgende Tabelle 22 gibt wieder, wie viele Fälle einer ZVK-Besiedlung nach den jeweils verwendeten Definitionen in der Interventions- und Kontrollgruppe auftreten. Zudem werden eigene Berechnungen des absoluten Risikos einer Katheterkolonisation sowie des RR vorgenommen.

**Tabelle 22: Fälle und RR von ZVK-Kolonisation in den RCT**

Studien	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			RR (95 % KI)
	n	Fälle	AR	N	Fälle	AR	
<b>MR-beschichtete ZVK ...</b>							
<b>... herkömmliche</b>							
Chatzinikolaou et al. <sup>19</sup>	66	13	19,7 %	64	16	25,0 %	0,79 (0,41–1,50)
Darouiche et al. <sup>31</sup>	166	41	24,7 %	146	41	28,1 %	0,88 (0,61–1,28)
Hanna et al. <sup>61</sup>	182	K. A.	K. A.	173	K. A.	K. A.	K. A.
León et al. <sup>81</sup>	187	20	10,7 %	180	45	25,0 %	0,43 (0,26–0,70)
Marik et al. <sup>90</sup>	38	4	10,5 %	39	11	28,2 %	0,37 (0,13–1,07)
Raad et al. <sup>129(a)</sup>	(130) <sup>a</sup>	11 <sup>a</sup>	8,5 % <sup>a</sup>	(136) <sup>a</sup>	36 <sup>a</sup>	26,5 % <sup>a</sup>	0,32 (0,17–0,60) <sup>a</sup>
<b>... antimikrobiell beschichtete ZVK</b>							
Darouiche et al. <sup>33(b)</sup>	339 <sup>b</sup>	28 <sup>b</sup>	8,3 % <sup>b</sup>	359 <sup>b</sup>	79 <sup>b</sup>	22,01 % <sup>b</sup>	0,38 (0,25–0,56) <sup>b</sup>
Fraenkel et al. <sup>44</sup>	(280) <sup>a</sup>	25 <sup>a</sup>	8,9 % <sup>a</sup>	(294) <sup>a</sup>	43 <sup>a</sup>	14,63 % <sup>a</sup>	0,61 (0,38–0,97) <sup>a</sup>
Marik et al. <sup>90</sup>	38	4	10,5 %	36	7	19,44 %	0,54 (0,17–1,69)

N = Anzahl der Patienten in den Gruppen. Fälle = Patienten, mit kolonisiertem ZVK. AR = Absolutes Risiko. K. A. = Keine Angabe. MR = Minocyclin/Rifampicin. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RR = Relatives Risiko. ZVK = Zentraler Venenkatheter. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

a) Zahlenangaben beziehen sich auf ZVK, da keine Angaben zu Patienten in den Gruppen gemacht werden.

b) In die Auswertung wird jeweils nur der erste ZVK pro Person einbezogen.

In den Kontrollgruppen mit herkömmlichen ZVK variiert das absolute Risiko einer ZVK-Kolonisation zwischen 25,0 % und 28,2 %. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in der Studie von Darouiche et al.<sup>31</sup> in der Kontrollgruppe zwar getunnelte ZVK verwendet wurden, diese allerdings durchschnittlich 44 Tage lagen. Da selbst unter der Verwendung eines deutlich niedrigeren Grenzwerts<sup>81</sup> oder in einem Patientenkollektiv mit sehr hohem Infektionsrisiko<sup>19</sup> das absolute Risiko bei 25 % liegt, scheint das absolute Risiko von 28,2 % bzw. 26,5 % in den Kontrollgruppen von Marik et al.<sup>90</sup> und Raad et al.<sup>129</sup> auffallend hoch.

Über alle Interventionsgruppen liegt das Risiko einer ZVK-Kolonisation zwischen 8,3 % und 10,7 %. Ein deutlich höheres Risiko tritt lediglich bei Patienten mit sehr hohem Infektionsrisiko<sup>19</sup> oder einer durchschnittlichen Liegedauer von 30 Tagen<sup>31</sup> auf.

In allen Studien, die Angaben zur Kolonisation machen, zeigt sich mit der MR-Beschichtung eine Reduktion des Risikos einer ZVK-Kolonisation, die allerdings nur in zwei RCT auch statistisch signifikant ist<sup>81, 129</sup>. Dabei kann das Ergebnis von León et al.<sup>81</sup> als übertragbar eingestuft werden, da es sich um ein RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen handelt, das ausschließlich intensivmedizinisch betreute Personen einbezieht.

Im Vergleich MR-beschichteter ZVK mit anderen antimikrobiell beschichteten ZVK zeigt sich,

- bei Kontrollgruppen, die nur extern CHSS-beschichtete ZVK erhalten, eine Reduktion des Risikos einer ZVK-Kolonisation. Dabei wird im RCT von Darouiche et al.<sup>33</sup> eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 62 % erreicht, während die Effekte in der kleinen Studie von Marik et al.<sup>90</sup> nicht substantiell sind.
- bei einer Kontrollgruppe, die SPK-imprägnierte ZVK erhält, eine signifikante Risikoreduktion von 39 %. Zu berücksichtigen ist, dass sich die Angaben in dieser Studie nicht auf Patienten sondern auf ZVK beziehen.

Die folgende Tabelle 23 gibt die Ergebnisse der Metaanalysen in Bezug auf das Outcome ZVK-Kolonisation wieder.

**Tabelle 23: Ergebnisse der Metaanalysen in Bezug auf das Outcome Kolonisation**

Übersichtsarbeiten	Vergleich	n Studien	RR/OR	(95 % KI)
Casey et al. <sup>18</sup>	MR-ZVK vs. herkömmliche	4 Studien <sup>a</sup>	OR 0,39	(0,27 bis 0,55)
Wang et al. <sup>170</sup>	MR-ZVK vs. herkömmliche	5 Studien <sup>a</sup>	OR 0,28	(0,17 bis 0,43)
Gilbert und Harden <sup>54</sup>	Antibiotische ZVK vs. herkömmliche	6 Studien <sup>a</sup>	RR 0,38	(0,21 bis 0,70)
Ramritu et al. <sup>134</sup>	Antibiotische ZVK vs. herkömmliche	5 Studien	RR 0,40	(0,23 bis 0,67)
Falagas et al. <sup>43</sup>	MR-ZVK vs. andere ZVK	6 Studien <sup>a</sup>	OR 0,46	(0,31 bis 0,69)
Gilbert und Harden <sup>54</sup>	MR-ZVK vs. CHSS-ZVK	2 Studien	RR 0,36	(0,25 bis 0,53)
Ramritu et al. <sup>134</sup>	MR-ZVK vs. CHSS-ZVK	2 Studien	RR 0,36	(0,25 bis 0,53)
Wang et al. <sup>170</sup>	MR-ZVK vs. CHSS-ZVK	2 Studien	OR 0,58	(0,34 bis 0,93)
Gilbert und Harden <sup>54</sup>	MR-beschichtete ZVK vs. SPK ZVK	1 Studie	RR 0,61	(0,36 bis 0,97)
Ramritu et al. <sup>134</sup>	MR-ZVK vs. SCP-ZVK	1 Studie	RR 0,60	(0,37 bis 0,95)
Wang et al. <sup>170</sup>	MR-ZVK vs. SCP-ZVK	1 Studie	OR 0,51	(0,26 bis 0,90)

CHSS = Chlorhexidin-Silber-Sulfadiazin-Beschichtung MR = Minocyclin/Rifampicin. OR = Odds Ratio. RR = Relatives Risiko. SPK = Silber-Platin-Karbon-Beschichtung ZVK = Zentraler Venenkatheter. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Hanna et al.<sup>61</sup> konnte nicht in Metaanalyse einbezogen werden, da keine Angaben zu Kolonisation gemacht werden.

Die Metaanalysen zeigen unabhängig von der Berechnungsmethode eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos der Kolonisation der ZVK für:

- MR-beschichtete ZVK im Vergleich zu herkömmlichen ZVK
- antibiotisch beschichtete ZVK im Vergleich zu herkömmlichen ZVK
- MR-beschichtete ZVK im Vergleich zu anderen (herkömmlichen oder antiseptisch beschichteten ZVK
- MR-beschichteten ZVK im Vergleich zu CHSS-beschichteten ZVK
- MR-beschichteten ZVK im Vergleich zu SPK-imprägnierten ZVK

### 5.3 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse der medizinischen Bewertung

Gegenstand dieser Arbeit ist der Einsatz von MR-beschichteten ZVK zur Prävention von Blutbahninfektionen bei intensivmedizinisch betreuten Personen. Beim Einsatz von ZVK muss grundsätzlich über Hygienemaßnahmen dem Eindringen von Keimen in den Körper der Patienten vorgebeugt werden. Die Anwendung MR-beschichteter ZVK ist eine zusätzliche Maßnahme, die darauf abzielt, eine Keimbeseidlung der Katheteroberfläche zu verhindern und auf diesem Weg der Entstehung von Blutbahninfektionen vorzubeugen. Für eine Bewertung der Wirksamkeit der Intervention sind die im Abschnitt 5.1.2 Methodik ausgeführten Aspekte zentral, d. h. das Studiendesign als RCT mit adäquater Randomisierung, die Verblindung bei der Anlage und routinemäßigen Pflege der ZVK sowie bei der Laborauswertung und der Beurteilung der Outcomes. Zudem sollten die Studienergebnisse auf die Zielgruppe „intensivmedizinisch betreuter Patienten“ und die Routinebedingungen intensivmedizinischer Betreuung übertragbar sein.

Insgesamt liegen acht RCT vor, die die Wirksamkeit MR-beschichteter ZVK im Vergleich zu herkömmlichen ZVK<sup>19, 31, 61, 81, 90, 129</sup> und/oder antimikrobiell beschichteten ZVK<sup>33, 44, 90</sup> untersuchen. Darunter sind zwei gut gemachte RCT<sup>81, 33</sup>, die eine angemessene Randomisierung, eine Verblindung bei Anlage und Pflege der ZVK, der Patienten sowie Auswertung der Laborergebnisse vornehmen. Damit besteht in diesen Studien ein geringes Risiko für systematische Verzerrungen. Entsprechend der Evidenzstufen von SIGN<sup>155</sup> können diese RCT dem Evidenzgrad 1+ zugeordnet werden.

Die übrigen sechs RCT weisen deutliche methodische Schwächen auf, die dazu führen, dass ein hohes Risiko für systematische Verzerrungen besteht. Daher werden die Studien entsprechend der Evidenzstufen von SIGN<sup>155</sup> dem Evidenzgrad 1– zugeordnet. In zwei RCT finden sich keine näheren Angaben zur Randomisierung<sup>31, 90</sup>. Die RCT von Chatzinikolaou et al.<sup>19</sup>, Hanna et al.<sup>61</sup>, Raad et al.<sup>129</sup> und Fraenkel et al.<sup>44</sup> nehmen zumindest eine adäquate Randomisierung und Chatzinikolaou et al.<sup>19</sup>, Hanna et al.<sup>61</sup>, Darouiche et al.<sup>31</sup> und Fraenkel et al.<sup>44</sup> auch eine Verblindung bei der Auswertung vor. Bei zwei<sup>44, 61</sup> dieser sechs RCT dürften die systematischen Verzerrungen aufgrund der fehlenden Verblindung bei der Anlage und Pflege der ZVK eher dazu führen, dass protektive Effekte der MR-beschichteten ZVK unterschätzt werden. Bei den übrigen vier<sup>19, 31, 90, 129</sup> der sechs RCT begünstigen die systematischen Verzerrungen sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der protektiven Effekte MR-beschichteter ZVK. Während in allen vier Studien eine fehlende Verblindung bei der Anlage und Pflege des ZVK eher zu einer Unterschätzung beiträgt, wird eine Überschätzung durch folgende Aspekte begünstigt: fehlende Angaben zur Randomisierung<sup>31, 90</sup> sowie zur Verblindung bei der Auswertung der Outcomes<sup>90, 129</sup>, lediglich bei klinischen Symptomen<sup>31</sup> bei der Entnahme einer peripheren Blutkultur für einen Nachweis des Outcomes „ZVK-bezogene Blutbahninfektion“ oder keine Angaben zum Zeitpunkt und Anlass der Entnahme der peripheren Blutkultur<sup>19, 90, 129</sup>.

Zusammenfassend muss die Studienlage als heterogen bezeichnet werden. In Bezug auf intensivmedizinisch betreute Menschen weist sie verschiedene Einschränkungen und Schwächen auf. Nur drei RCT<sup>44, 81, 90</sup> untersuchen ausschließlich intensivmedizinisch betreute Patienten, darunter nur eins, das mit geringen Risiken für Verzerrungen behaftet ist<sup>81</sup>. Das RCT von Darouiche et al.<sup>33</sup> weist zwar ebenfalls ein geringes Risiko für systematische Verzerrungen auf, allerdings werden nur zum Teil intensivmedizinisch betreute Patienten eingeschlossen, was die Übertragbarkeit einschränkt. Insgesamt schließen die Studien zwar in Bezug auf Aspekte, wie Grunderkrankung und Liegedauer der ZVK, eine sehr heterogene Population ein, typischerweise aber Patienten mit erhöhten bis sehr hohen Risiken für das Outcome „ZVK-bezogene Blutbahninfektion“.

Einerseits beeinträchtigen Aspekte, wie verschiedene Insertionsstellen oder gleichzeitige Durchführung anderer invasiver Maßnahmen eindeutige Aussagen zur Wirksamkeit der MR-beschichteten ZVK; andererseits spiegeln sie eher die Routinebedingungen der intensivmedizinischen Betreuung wider. In den Studien werden für den Nachweis des Outcomes „ZVK-bezogene Blutbahninfektion“ bzw. „ZVK-bezogene Bakteriämie“ oftmals mikrobiologische Standardmethoden eingesetzt, die nach Hockenull et al.<sup>70</sup> keinen eindeutigen Beleg gewährleisten können, dass es sich tatsächlich um dieselben Erreger handelt. Damit wird allerdings immer noch eine engere Definitionsgrenze gezogen, als in der Surveillance. Hier wird international das Outcome „ZVK-assoziierte Sepsis“ bzw. „ZVK-

assoziierte Blutbahninfektion“ verwendet, das sich auf das Vorliegen einer Bakteriämie in zeitlicher Nähe zur Verwendung eines ZVK ohne andere offensichtliche Ursachen bezieht.

Nach Mermel et al.<sup>99</sup> ist bekannt, dass sich bei der Probenentnahme zur Bestimmung einer ZVK-Besiedlung bei CHSS-beschichteten ZVK Teile der antimikrobiellen Beschichtung ablösen und im Kulturmedium zu falsch negativen Ergebnissen führen können. Inwieweit eine ähnliche Problematik auch auf MR-beschichtete ZVK zutreffen könnte und ob es entsprechende Vorkehrungen bei der Anlage der Kultur gibt, wird in den RCT nicht angesprochen.

Trotz der deutlichen methodischen Unterschiede und der heterogenen Studienpopulation weisen die Ergebnisse aller RCT auf einen deutlichen protektiven Effekt der MR-beschichteten ZVK im Vergleich zu herkömmlichen ZVK, aber auch im Vergleich zu anderen antimikrobiell beschichteten ZVK, hin. Diese sind allerdings oftmals statistisch nicht signifikant. Dies gilt sowohl für das sekundäre Outcome „Kolonisation des ZVK“ als auch für das primäre Outcome „ZVK-bezogene Blutbahninfektion“.

Bezogen auf die Forschungsfragen zeigt sich somit, dass bei vergleichbarer Einhaltung von Hygienestandards MR-beschichtete ZVK bei intensivmedizinisch betreuten Patienten

- zu einer geringeren Rate von Blutbahninfektionen als herkömmliche ZVK beitragen.
- zu einer geringeren Rate von Blutbahninfektionen als andere antimikrobiell beschichtete ZVK beitragen.

Für den Vergleich MR-beschichteter ZVK mit herkömmlichen ZVK zeigt das qualitativ gut gemachte RCT von León et al.<sup>81</sup>, das auch am ehesten auf die Zielgruppe dieser Arbeit übertragbar ist, für das Outcome „ZVK-bezogene Blutbahninfektion“ ein RR von 0,53 (0,20–1,39) und für das Outcome „ZVK-Kolonisation“ ein RR von 0,43 (0,26–0,70). Die übrigen RCT weisen noch deutlichere, teilweise auch statistisch signifikante, protektive Effekte auf, sind aber auch mit einem höheren Risiko für Verzerrungen behaftet.

Für den Vergleich MR-beschichteter ZVK mit anderen antimikrobiell beschichteten ZVK ergibt sich in dem qualitativ gut gemachten RCT von Darouiche et al.<sup>33</sup> für das Outcome „ZVK-bezogene Blutbahninfektion“ ein RR von 0,09 (0,01–0,68) und für das Outcome „ZVK-Kolonisation“ ein RR von 0,38 (0,25–0,56). Allerdings befand sich nur ein Teil der Studienpopulation in intensivmedizinischer Betreuung, zudem waren die in der Kontrollgruppe verwendeten ZVK nur an der Außenseite beschichtet.

Unter Einbezug dieser acht RCT wurden seit 2000 insgesamt 18 systematische Übersichtsarbeiten erstellt, die sich mit der Wirksamkeit MR-beschichteter ZVK im Vergleich zu herkömmlichen ZVK bzw. anderen antimikrobiell beschichteten ZVK beschäftigen. Alle sieben seit der aktuellsten Publikation aus den acht RCT erschienen Übersichtsarbeiten führen Metaanalysen durch und bestätigen die protektiven Effekte der MR-beschichteten ZVK. Auffallend ist allerdings, dass seit 2002 kein weiteres RCT durchgeführt wurde. Unklar ist, inwieweit sich die neue Technologie seit Abschluss der Studien in der Praxis durchsetzen konnte. Dabei deutet die große Zahl der Übersichtsarbeiten darauf hin, dass in der Fachöffentlichkeit noch Unsicherheiten bestehen, die allein auf der Basis der bislang vorliegenden Studien nicht ausgeräumt werden konnten. Dabei wird beispielsweise in den Diskussionen in den Übersichtsarbeiten insbesondere die ungeklärte Situation hinsichtlich möglicher Resistenzbildungen angeführt, die im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts im Kapitel ethische, soziale und juristische Aspekte behandelt wird. In Deutschland wird der Einsatz MR-beschichteter ZVK auf der Basis der Evidenzlage zu Beginn dieses Jahrtausends<sup>78</sup> nicht empfohlen. Die aktuelle CDC-Leitlinie<sup>116</sup> empfiehlt, den Einsatz von MR-beschichteten ZVK gegenüber der Gefahr von Resistenzbildungen abzuwägen, wenn auch nach der Umsetzung von Bundle-Strategien noch verbesserter Infektionsschutz nötig ist. Dies könnte ein Indiz sein, dass sich die neue Technologie bislang in der klinischen Praxis nicht durchsetzen konnte, obwohl sich in den RCT protektive Effekte zeigen. Zudem sollte beachtet werden, dass alle bislang vorliegenden RCT mit Unterstützung der Herstellerfirma durchgeführt wurden und dass fünf der acht Studien von demselben Autorenkollektiv stammen.



## 6 Gesundheitsökonomische Bewertung

### 6.1 Methodik

#### 6.1.1 Informationsquellen und Recherchestrategie

Die Literaturrecherche zur Kosteneffektivität erfolgt gemeinsam mit derjenigen zur medizinischen Wirksamkeit von MR-beschichteten ZVK. Die systematische Literaturrecherche wird in 32 medizinischen Datenbanken durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.1). Die Literaturrecherche erstreckt sich auf den gesamten verfügbaren Zeitbereich der jeweiligen Datenbank und wurde auf die Sprachen Deutsch, Englisch und Französisch eingeschränkt.

Bei der Erstselektion der identifizierten Literatur prüfen die beiden Gutachter unabhängig voneinander, ob die Artikel gesundheitsökonomische Bewertungen von MR-beschichteten ZVK beinhalten, und kennzeichnen sie gegebenenfalls entsprechend. Abweichende Einschätzungen werden durch eine gemeinsame Durchsicht aufgelöst.

#### 6.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die erste Sichtung auf der Basis des Titels und der Zusammenfassung wird durch zwei unabhängige Gutachter vorgenommen. Publikationen werden von der Bewertung nur dann ausgeschlossen, wenn folgende Kriterien vorliegen:

- Es handelt sich nicht um eine Untersuchung an Menschen.
- Die Studienpopulation besteht nicht aus intensivmedizinisch betreuten Menschen.
- Die Studie nimmt keinen Vergleich zwischen MR-beschichteten und herkömmlichen ZVK oder auf andere Art antimikrobiell beschichteten ZVK vor.
- Es handelt sich nicht um Daten aus einem bevölkerungsbezogenen Register mit einem hohen Abdeckungsgrad, eine kontrollierte Studie bzw. eine systematische Übersichtsarbeit von Publikationen zu Registerdaten bzw. kontrollierten Studien.

#### 6.1.3 Bewertung der relevanten Literatur

Die Analyse der relevanten Studien erfolgt zunächst anhand der Kriterienkataloge (Transparenz- und Qualitätskatalog) der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care<sup>154</sup>, um eine standardisierte Beurteilung der einbezogenen Literatur zu ermöglichen. Anschließend werden die Ergebnisse der einzelnen relevanten Studien aus gesundheitsökonomischer Sicht zusammenfassend beschrieben und bewertet. Die Analyse mündet in eine Einschätzung, ob die aus den Studienergebnissen abgeleiteten Empfehlungen ausreichend sind, um Entscheidungsträger bei gesundheitspolitischen Entscheidungen zu unterstützen.

Die beiden Kriterienkataloge lassen sich in zehn Bereiche mit insgesamt 56 Fragen unterteilen. Die Themenbereiche umfassen Fragestellung, Evaluationsrahmen, Analysemethoden und Modellierung, Gesundheitseffekte, Kosten, Diskontierung, Ergebnispräsentation, Behandlung von Unsicherheiten, Diskussion und Schlussfolgerungen. Während mithilfe des Transparenzkatalogs eine Beurteilung der formalen Transparenz und Nachvollziehbarkeit einer gesundheitsökonomischen Studie ermöglicht werden soll, dient der Qualitätskatalog einer Einschätzung und Bewertung der angewandten Methodik bzw. deren korrekter Umsetzung. In beiden Katalogen erfolgt die Bewertung der einzelnen Kriterien anhand von Punktwerten. Mögliche Punktwertangaben für jedes Einzelkriterium sind 1 (Kriterium erfüllt), ½ (Kriterium teilweise erfüllt) oder 0 (Kriterium nicht erfüllt). Kriterien ohne Relevanz für die zu beurteilende Studie werden mit „nicht relevant“ gekennzeichnet.

Die Beschreibung der einbezogenen Studien erfolgt entsprechend der „Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien“<sup>154</sup>. Diese Berichtsform beinhaltet Fragestellung und Evaluationsrahmen, Studiendesign, Zielpopulation, Gesundheitseffekte, Kosten, Diskontierung, Ergebnisse, Behandlung von Unsicherheiten, Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren. Anschließend werden die einzelnen Themenbereiche kurz kommentiert und bewertet.

## 6.2 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die gemeinsame medizinische und gesundheitsökonomische Literaturrecherche ergibt 737 einbezogene Artikel für die Erstselektion. Nach Sichtung von Titel und/oder Zusammenfassung erweisen sich in der Erstselektion zwölf Artikel als relevant für die gesundheitsökonomische Bewertung und werden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt (Tabelle 24).

**Tabelle 24: Ergebnisse der Literaturrecherche zur Bewertung der Kosteneffektivität**

Arbeitsschritt	Identifizierte Publikationen	Ausgeschlossen
Datenbanksuche	760 Artikel identifiziert	
Erstselektion	737 Artikel in die Erstselektion einbezogen	23 Dubletten in der RefMan-Datenbank
Ergebnis der Erstselektion	12 Artikel zur gesundheitsökonomischen Bewertung identifiziert für die Volltextdurchsicht	
Zweitselektion	12 Artikel in die Zweitselektion einbezogen	
Ergebnis der Zweitselektion	5 Artikel eingeschlossen <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 HTA-Bericht</li> <li>• 3 Modelle</li> <li>• 1 Kohortenstudie</li> </ul>	7 Artikel <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Leserbriefe</li> <li>• 1 Abstract</li> <li>• 2 keine Kosten-Effektivitäts-Analyse</li> <li>• 1 Interventionsalternative ist kein Katheter</li> <li>• 1 kein Alternativenvergleich</li> </ul>
Weitere Information	30 Publikationen für wissenschaftlichen oder ökonomischen Hintergrund	

HTA = Health Technology Assessment. RefMan = ReferenceManager.

Nach Durchsicht der Volltexte in der Zweitselektion, die durch zwei unabhängige Gutachter vorgenommen wird, werden fünf Publikationen in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossen. Es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit, drei Modellanalysen und eine retrospektive Kohortenstudie.

Die systematische Übersichtsarbeit<sup>70</sup> schließt insgesamt vier gesundheitsökonomische Primärstudien<sup>45, 89, 153, 168</sup> ein. Zwei Studien<sup>89, 153</sup> gehen in die vorliegende gesundheitsökonomische Bewertung ein. Die Studien von Frank et al.<sup>45</sup> und Veenstra et al.<sup>168</sup> werden demgegenüber nicht berücksichtigt. Bei Frank et al.<sup>45</sup> handelt es sich um einen Leserbrief an den Herausgeber und bei Veenstra et al.<sup>168</sup> werden keine MR-beschichteten, sondern CHSS-beschichtete Katheter untersucht. Die beiden neueren gesundheitsökonomischen Studien<sup>58, 86</sup> die in die vorliegende gesundheitsökonomische Bewertung eingehen, sind erst nach der Publikation der Übersichtsarbeit von Hockenull et al.<sup>70</sup> erschienen.

Einen Überblick über die Primärstudien, die in die gesundheitsökonomische Bewertung eingehen, geben Tabelle 27 bis Tabelle 34.

### 6.2.1 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien

Die Bewertung der Qualität der eingeschlossenen Publikationen wird mittels des festgelegten Katalogs zu Transparenz- und Qualitätskriterien durchgeführt. Während anhand des Transparenzkatalogs die Dokumentation, Transparenz und Nachvollziehbarkeit von ökonomischen Studien überprüft werden, beziehen sich die Fragen des Qualitätskatalogs auf die methodisch-inhaltliche Qualität, d. h. auf die Zweckmäßigkeit und Angemessenheit der gewählten Mess- und Analyseverfahren der einzelnen Studien.

Die Beantwortung der einzelnen Fragen erfolgt mithilfe eines Punktwertsystems. Mögliche Punktwertangaben sind:

- 1 = Kriterium von der Studie erfüllt.  
 ½ = Kriterium von der Studie nur teilweise erfüllt.  
 0 = Kriterium in der Studie nicht beachtet oder fehlerhaft behandelt.  
 n.r. = Kriterium für die Studie nicht relevant.

Die Auswertungsergebnisse zum Qualitätskatalog sind in Tabelle 25 und Tabelle 26 zusammenfassend dargestellt. Die Diskussion der methodischen Qualität wird in den Abschnitten 6.2 Ergebnisse der Literaturrecherche und 6.4 Diskussion der gesundheitsökonomischen Ergebnisse.

**Tabelle 25: Qualitätskatalog I**

Qualitätskriterien	Marciante et al. <sup>89</sup>	Shorr et al. <sup>153</sup>	Halton et al. <sup>58</sup>	Lorente et al. <sup>86</sup>
Fragestellung				
Präzision	1	1	1	1
Darstellung	1	1	1	½
Evaluationsrahmen				
Technologiespezifikation	½	1	1	1
Anzahl Alternativtechnologien	1	1	1	1
Begründung	½	1	1	½
Vergleichstechnologien				
Zielpopulationsbeschreibung	½	½	½	1
Zeithorizont	1	1	1	1
Ökonomischer Evaluationstyp	1	1	1	½
Kosten + Effekte	½	0	1	1
Perspektive	0	1	0	0
Analysemethoden und Modellierung				
Modellbeschreibung	1	1	1	nr
Modelldokumentation	½	½	1	nr
Annahmen	1	½	1	nr
Pfadwahrscheinlichkeit	½	1	1	nr
Gesundheitseffekte		0		
Gesundheitszustände	1	½	1	1
Effektquellen	1	½	1	1
Design + Auswertungsmethoden	1	0	1	0
Effektparameter	1	0	1	0
Präferenzmethoden	1	nr	1	nr
Präferenzquellen	1	nr	½	nr
Evidenz	1	1	1	1
Kosten				
Angabe des Mengengerüsts	½	½	½	0
Mengengerüst: Quellen + Methoden	½	½	½	0
Preisgerüst	0	0	0	½
Preisgerüst: Quellen + Methoden	0	½	0	0
Perspektive	½	1	1	0
Indirekte Kosten	nr	nr	nr	nr
Währung	1	1	1	1
Währungskonversion	nr	nr	nr	nr
Preis Anpassung	1	nr	nr	nr

- 1 Kriterium von der Studie erfüllt.  
 ½ Kriterium von der Studie nur teilweise erfüllt.  
 0 Kriterium in der Studie nicht beachtet oder fehlerhaft behandelt.  
 n.r. Kriterium für die Studie nicht relevant.

**Tabelle 26: Qualitätskatalog II**

Qualitätskriterien	Marciante et al. <sup>89</sup>	Shorr et al. <sup>153</sup>	Halton et al. <sup>58</sup>	Lorente et al. <sup>86</sup>
Diskontierung				
Effekte und Kosten	nr	nr	1	nr
Referenzjahr	1	1	1	0
Angabe der Diskontrate	1	nr	1	nr
Begründung	0	nr	0	nr
Ergebnispräsentation				
Modellvalidierung	nr	½	nr	nr
Pro-Kopf-Darstellung	1	½	1	1
Inkrementelle Effekte + Kosten	1	1	½	1
Relation Kosten-Effekte	0	½	0	0
Rohe Effekte	1	½	1	1
Disaggregierte Darstellung	½	0	1	1
Darstellung auf Populationsebene	nr	0	nr	nr
Behandlung von Unsicherheiten				
Univariate Sensitivitätsanalyse	0	1	nr	nr
Multivariate Sensitivitätsanalyse	1	1	nr	nr
Strukturelle Sensitivitätsanalyse	0	0	nr	nr
Variation der Werte bzw. Strukturen	½	½	nr	nr
Ergebnisse	nr	½	nr	nr
Statistische Inferenzmethoden	nr	0	nr	nr
Diskussion		0		
Datenqualität	0	½	nr	0
Parameterschätzer	1	½	nr	0
Strukturelle Modellannahmen	0	nr	nr	nr
Einschränkungen + Schwächen	½	½	½	0
Generalisierbarkeit	1	nr	½	1
Ethische Gesichtspunkte	nr	nr	0	nr
Vergleich	0	nr	0	nr
Schlussfolgerungen				
Basierend auf Ergebnissen	1	1	1	1
Antwort auf Fragestellung	1	1	1	1

1 Kriterium von der Studie erfüllt.

½ Kriterium von der Studie nur teilweise erfüllt.

0 Kriterium in der Studie nicht beachtet oder fehlerhaft behandelt.

n.r. Kriterium für die Studie nicht relevant.

## 6.2.2 Eigenschaften der eingeschlossenen Studien

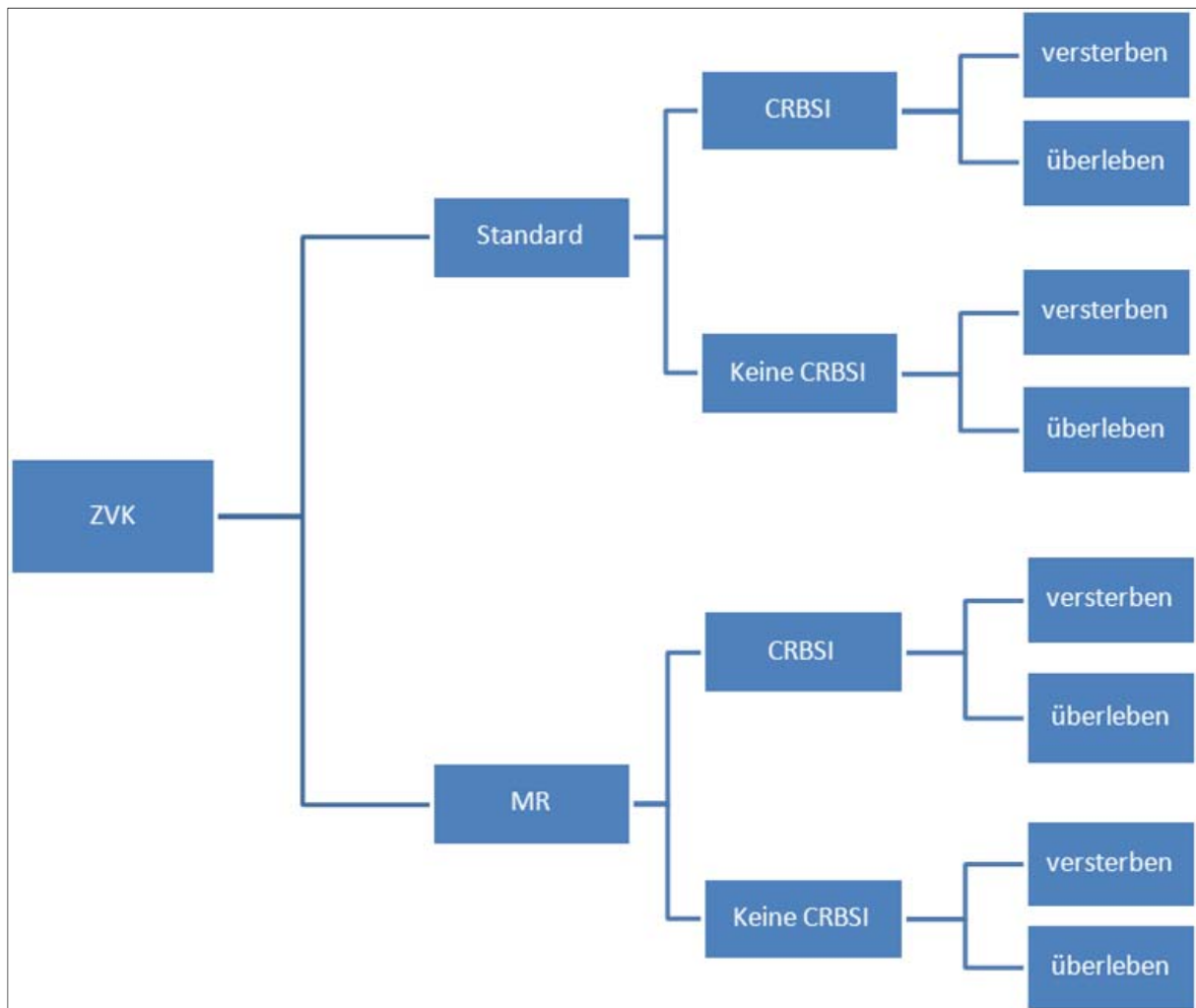
Die eingeschlossenen Studien der gesundheitsökonomischen Bewertung umfassen eine retrospektive Kohortenstudie<sup>86</sup> und drei Modellanalysen<sup>58, 89, 153</sup>. Zwei Studien stammen aus den USA<sup>89, 153</sup> sowie je eine aus Australien<sup>58</sup> und Spanien<sup>86</sup>. Die beiden US-amerikanischen Studien werden 2003 publiziert, die australische (2009) und die spanische Studie (2011) sind aktueller. Die australische Modellanalyse berücksichtigt dementsprechend neuere Studien zu Kosten und Mortalität von ZVK-bezogenen Blutbahninfektionen (siehe auch Abschnitt 6.3).

Den MR-beschichteten ZVK werden in den eingeschlossenen Studien unterschiedliche Vergleichsalternativen gegenübergestellt. Standard-ZVK<sup>58, 86, 153</sup> und extern beschichtete CHSS-ZVK<sup>58, 89, 153</sup> stellen jeweils in drei Studien eine von eventuell mehreren Vergleichsalternativen dar. Im Modell von Halton et al.<sup>58</sup> werden zudem intern und extern beschichtete CHSS-ZVK sowie SPK-beschichtete ZVK in den Alternativenvergleich einbezogen. Damit gehen in das Modell von Halton et al.<sup>58</sup> fünf und in das Modell von Shorr et al.<sup>153</sup> drei Interventionsalternativen (jeweils inklusive MR-ZVK) ein.

In der retrospektiven Kohortenstudie (Lorente et al.<sup>86</sup>) erfolgt die Zuweisung der Patienten zu MR-beschichteten ZVK oder Standard-ZVK durch den behandelnden Arzt. Eine Adjustierung mittels

Matching, Stratifizierung oder multivariate Analysemethoden erfolgt nicht, aber die Kohorten sind bezüglich relevanter Eigenschaften (Soziodemografie, Diagnosen und durchschnittliche Kathetertage) vergleichbar. Die Untersuchung ist auf den Krankenhausaufenthalt begrenzt. Bei den eingeschlossenen Entscheidungsmodellen handelt es sich um ein Markov-Modell (Halton et al.<sup>58</sup>) und zwei Entscheidungsbaumanalysen (Marciante et al.<sup>89</sup>, Shorr et al.<sup>153</sup>).

In den Modellanalysen werden Daten aus unterschiedlichen Studien verknüpft: a) Primärstudien zu der Reduktion von ZVK-bezogener Sepsis durch MR-beschichtete ZVK, b) Studien, in denen die Auswirkungen von ZVK-bezogenen Blutbahninfektionen auf Verweildauer und Kosten untersucht werden, c) Studien, in denen die Auswirkungen von ZVK-bezogenen Blutbahninfektionen auf die Mortalität bestimmt wird. Damit lassen sich d) die Zusatzkosten (bzw. eventuell auch Kosteneinsparungen) und die Mortalitätsreduktion durch MR-beschichtete ZVK ableiten. Die Grundstruktur der Modelle ist in Abbildung 1 dargestellt. In den Analysen von Marciante et al.<sup>89</sup> und Halton et al.<sup>58</sup> wird berücksichtigt, dass das Infektionsrisiko ansteigt, je länger ein ZVK gelegt wird. Marciante et al.<sup>89</sup> rechnen dabei insgesamt 25 Modelle, je ein Modell für ZVK-Anlagedauern von einem bis 25 Kathetertagen.



**Abbildung 1: Grundstruktur der Entscheidungsmodelle zur Kosteneffektivität von MR-beschichteten Kathetern**

CRBSI = Katheterbezogene Blutbahninfektion. MR = Minocyclin/Rifampicin-beschichtete ZVK. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

Marciante et al.<sup>89</sup> und Halton et al.<sup>58</sup> konstruieren Lebenszeitmodelle, Shorr et al.<sup>153</sup> beschränken die Modellierung demgegenüber auf den Klinikaufenthalt. Um Unsicherheiten der Datengrundlagen zu berücksichtigen, werden in den eingeschlossenen Entscheidungsmodellen multivariate und/oder probabilistische Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Mit dem Analysezeitraum der Studien korrespondiert die gewählte Evaluationsform: Bei den Lebenszeitanalysen<sup>58, 89</sup> werden Kosten je qualitätskorrigiertes Le-

bensjahr (QALY) in Kosten-Nutzwert-Analysen ausgewiesen, in den auf den Klinikaufenthalt begrenzten Analysen von Shorr et al.<sup>153</sup> und Lorente et al.<sup>86</sup> werden demgegenüber Kosten je vermiedene Blutbahninfektion (in Kosten-Effektivitäts-Analysen) bestimmt. Die Studien von Marciante et al.<sup>89</sup> und Shorr et al.<sup>153</sup> werden aus Kostenträgerperspektive, die Studie von Halton et al.<sup>58</sup> aus Gesundheitssystemperspektive analysiert. Bei Lorente et al.<sup>86</sup> wird die Perspektive nicht genannt.

### 6.2.3 Outcomes

In den Studien werden unterschiedliche Outcomeparameter berücksichtigt. Relevante Endpunkte bei der gesundheitsökonomischen Analyse von MR-beschichteten ZVK sind QALY, attributable Mortalität und ZVK-bezogene Blutbahninfektionen. Sepsis wird in allen vier Studien untersucht. Attributable Mortalität und QALY gehen in die beiden Lebenszeitmodelle<sup>58, 89</sup> ein. Bei Marciante et al.<sup>89</sup> werden außerdem lokale Infektionen berücksichtigt, die aber eine geringere Bedeutung für Kosten und Mortalität haben. Shorr et al.<sup>153</sup> und Lorente et al.<sup>86</sup> beschränken die Untersuchung auf ZVK-bezogene Blutbahninfektionen.

Die drei eingeschlossenen Modellanalysen identifizieren und selektieren Primärstudien zu a) dem Einfluss von MR-beschichteten Kathetern auf ZVK-bezogene Blutbahninfektionen<sup>58, 89, 153</sup> sowie b) den Auswirkungen von Blutbahninfektionen auf die attributable Mortalität und QALY<sup>58, 89</sup>. In den Lebenszeitmodellen von Marciante et al.<sup>89</sup> und Halton et al.<sup>58</sup> wird außer der attributablen Mortalität wegen Sepsis auch eine längerfristig erhöhte Mortalität nach Intensivstationsaufenthalt berücksichtigt. Marciante et al.<sup>89</sup> nutzen die Primärdaten aus der Darouiche-Studie<sup>33</sup> zu dem relativen Sepsisrisiko von MR-beschichteten ZVK (gegenüber extern beschichteten CHSS-ZVK). Auch Shorr et al.<sup>153</sup> beziehen sich auf Darouiche et al.<sup>33</sup>, und berücksichtigen außerdem eine Studie von Rupp et al.<sup>142</sup> zu intern und extern beschichteten CHSS-ZVK (gegenüber Standard-ZVK). Die Arbeit von Rupp et al.<sup>142</sup> ist allerdings nur als Kongressbeitrag (Zusammenfassung) verfügbar. Begründet wird der Einschluss der Studie von Rupp et al.<sup>142</sup> damit, dass keine publizierten Artikel zu intern und extern beschichteten CHSS-Kathetern vorliegen.

Das Modell von Halton et al.<sup>58</sup> ist jünger als die Modelle von Marciante et al.<sup>89</sup> und Shorr et al.<sup>153</sup>. Dementsprechend bezieht es aktuellere Primärstudien ein. Die durchschnittlichen ZVK-bezogenen Sepsisraten und die (mit zunehmender Katheterdauer) steigenden Infektionsrisiken werden von Morton<sup>102</sup> bzw. McLaws<sup>97</sup> übernommen. RR unterschiedlich beschichteter Katheter (MR, extern beschichtete CHSS, intern und extern beschichtete CHSS, SPK-imprägnierte Katheter) gegenüber Standardkathetern werden aus dem systematischen Review von Ramritu et al.<sup>134</sup> übernommen. Auch die Daten zu Mortalität und QALY werden bei Halton et al.<sup>58</sup> – verglichen mit Marciante et al.<sup>89</sup> – aus aktuelleren Studien extrahiert. Insbesondere bei der attributablen Mortalität führen die selektierten Studien bei Blot et al.<sup>10</sup> gegenüber denen bei Veenstra et al.<sup>168</sup> zu deutlich unterschiedlichen Mortalitätsraten in den Modellen.

Die ZVK-bezogenen Sepsisraten werden in den Studien für den Standard-ZVK als absolutes Risiko, für alle anderen als RR (gegenüber dem Standardkatheter) angegeben. Die Sepsisraten bei Standard-ZVK liegen in den Studien zwischen 2,5 %<sup>58</sup> und 7,4 %<sup>86</sup>. Das RR von MR-beschichteten Kathetern gegenüber Standardkathetern liegt zwischen 0 (Lorente et al.<sup>86</sup>) und 0,39 (Halton et al.<sup>58</sup>). Demnach führen alle Studien zu einer deutlichen Reduktion des ZVK-bezogenen Sepsisrisikos. In dem neueren Modell von Halton et al.<sup>58</sup> ist die Reduktion allerdings geringer als in den älteren Modellen: Bei Shorr et al.<sup>153</sup> wird das Sepsisrisiko auf 0,15 und bei Marciante et al.<sup>89</sup> sogar auf 0,08 des Sepsisrisikos von Standardkathetern gesenkt. Bei der Mortalität sind die Unterschiede zwischen den Modellen noch deutlicher. In der älteren Studie von Marciante et al.<sup>89</sup> wird die attributable Mortalität mit 14 % angegeben, in der neueren Studie von Halton et al.<sup>58</sup> verschwindet die attributable Mortalität beinahe und liegt bei 1 %.

### 6.2.4 Kosten

Um die Interventionskosten zu bestimmen, werden in den eingeschlossenen Studien die folgenden Leistungen (bzw. Leistungskomplexe) berücksichtigt: (a) ZVK, (b) Diagnostik der ZVK-bezogenen Sepsis, (c) Antibiotikatherapie sowie – mit Ausnahme der Kohortenstudie von Lorente et al.<sup>86</sup> – (d) zusätzliche Intensiv- und Normalpflegetage zur Behandlung der Blutbahninfektion. Die Kostenanalyse

wird auch in den Lebenszeitmodellen von Marciante et al.<sup>89</sup> und Halton et al.<sup>58</sup> auf den stationären Aufenthalt beschränkt (nur die Outcomes Mortalität und QALY werden über die gesamte Lebensspanne bestimmt). Die Kohortenstudie von Lorente et al.<sup>86</sup> berücksichtigt nur die variablen Kosten der Antibiotikatherapie – das Studiendesign ist nicht geeignet, um die zusätzliche Verweildauer durch Blutbahninfektionen abzugrenzen. Die Ableitung der Zusatzverweildauer wegen Sepsis erfordert komplexere Analysen (vgl. Abschnitt 6.3).

Die zusätzliche Verweildauer auf der Intensiv- und Normalstation wegen ZVK-bezogener Sepsis wird in den drei eingeschlossenen Modellen aus der Literatur übernommen. Wiederum verarbeitet das neuere Modell von Halton et al.<sup>58</sup> aktuellere Studien (Warren et al.<sup>171</sup>, Rechner et al.<sup>135</sup>, Graves<sup>56</sup>) als die Modelle von Marciante et al.<sup>89</sup> (Veenstra et al.<sup>168</sup> bzw. Pittet et al.<sup>127</sup>) und Shorr et al.<sup>153</sup> (Pittet et al.<sup>127</sup>, DiGiovine et al.<sup>37</sup>, Rello et al.<sup>137</sup>, Renaud und Brun-Buisson<sup>138</sup>, Dimick et al.<sup>38</sup>; siehe auch Tabelle 30 bis Tabelle 32). Die Kosten für Katheter, Diagnostik und Antibiotika werden bei Shorr et al.<sup>153</sup>, Halton et al.<sup>58</sup> und Lorente et al.<sup>86</sup> aus den stationären Vergütungsdaten übernommen.

In den meisten Studien werden die Zusatzkosten der beschichteten ZVK gegenüber dem Standardkatheter ausgewiesen. Die Kosten werden im Fließtext in 2011-Euro angegeben, in den Tabellen sowohl in Originalwährung und -jahr als auch in 2011-Euro. Für die Umrechnung werden die Kosten zunächst in der Originalwährung auf das Jahr 2011 inflationiert und anschließend mittels Kaufkraftparitäten in Euro umgerechnet. Die Zusatzkosten für MR-beschichtete ZVK unterscheiden sich deutlich zwischen den Studien: Sie liegen zwischen ca. 10 USD bei Marciante et al.<sup>89</sup> (2003 – USA), ca. 40 USD bei Shorr et al.<sup>153</sup> (2003 – USA), ca. 60 AUD bei Halton et al.<sup>58</sup> (2009 – Australien) und ca. 80 Euro bei Lorente et al.<sup>86</sup> (2011 – Spanien). Die Zusatzverweildauern, die auf die Behandlung einer ZVK-bezogenen Sepsis zurückgeführt werden, werden bei Shorr et al.<sup>153</sup> mit sechs Intensiv- und fünf Normalpflegetagen sowie bei Halton et al.<sup>58</sup> mit 2,4 Intensiv- und 7,5 Normalpflegetagen benannt. Die Zusatzkosten durch ZVK-bezogene Sepsis liegen in den Modellen zwischen 9.600 Euro bei Shorr et al.<sup>153</sup> und 11.300 Euro bei Halton et al.<sup>58</sup>. Die Kohortenstudie von Lorente et al.<sup>86</sup> weist lediglich Zusatzkosten von 1.700 Euro aus, berücksichtigt aber auch nur die variablen Kosten der Antibiotikatherapie und nicht die längeren Verweildauern für die Sepsisbehandlung.

Die Verweildauer ist in der neueren Studie von Halton et al.<sup>58</sup> geringer als in den älteren Modellen von Marciante et al.<sup>89</sup> und Shorr et al.<sup>153</sup>; die Zusatzkosten liegen in den drei Entscheidungsmodellen enger beieinander. Insgesamt gilt, dass die eingeschlossenen Modelle eher konservative Schätzungen der Zusatzkosten von Blutbahninfektionen vornehmen: Im Vergleich mit der umfangreichen Literatur zu Kosten und Mortalität bei ZVK-assoziierten Blutbahninfektionen (vgl. Abschnitt 6.3) liegen die Kosten in den eingeschlossenen Modellen an der unteren Grenze.

### 6.2.5 Kosteneffektivität

Aus den Kosten und Outcomes werden in den eingeschlossenen Studien Kosten-Effektivitäts-Relationen abgeleitet. Dabei zeigt sich über alle Studien, dass MR-beschichtete ZVK zu Kosteneinsparungen führen. Die Einsparungen liegen zwischen 103 Euro pro Patient<sup>58</sup> und 243 Euro pro Patient<sup>153</sup>. Marciante et al.<sup>89</sup> zeigen außerdem, dass die Kosteneinsparungen zunehmen, je länger ein ZVK gelegt werden muss (weil – wie erwähnt – das Infektionsrisiko mit längerer Katheterisierung ansteigt und damit ein größeres Potenzial für Kosteneinsparungen durch MR-beschichtete ZVK besteht): Bei acht Kathetertagen werden pro angelegtem ZVK durchschnittlich 59 Euro pro Patient eingespart, bei 15 Kathetertagen 229 Euro und bei 22 Kathetertagen 258 Euro.

Gleichzeitig weisen die Studien Effektivitätssteigerungen durch MR-beschichtete ZVK (gegenüber Standard-ZVK, aber auch gegenüber den anderen antimikrobiellen ZVK) nach. Blutbahninfektionen nehmen ab (was in der Kohortenstudie von Lorente et al.<sup>86</sup> gezeigt wird sowie in den Modellen von Marciante et al.<sup>89</sup>, Shorr et al.<sup>153</sup> und Halton et al.<sup>58</sup> aus der Literatur übernommen wird). In den beiden Lebenszeitanalysen von Marciante et al.<sup>89</sup> und Halton et al.<sup>58</sup> werden zudem gewonnene QALY ausgewiesen. In dem neueren Modell von Halton et al.<sup>58</sup> liegen die QALY-Gewinne bei 1,6 QALY pro 1.000 Patienten und sind damit geringer als in der älteren Studie von Marciante et al.<sup>89</sup>. Bei Marciante et al.<sup>89</sup> werden neun QALY pro 1.000 Patienten (bei acht Kathetertagen) bis 34 QALY pro 1.000 Patienten (bei 22 Kathetertagen) realisiert. Damit erweisen sich die MR-beschichteten Katheter

als dominant gegenüber Standardkathetern (sie führen also zu Kosteneinsparungen und steigern gleichzeitig Nutzen sowie Effektivität).

In den Entscheidungsmodellen werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um Unsicherheiten in den Datengrundlagen abzubilden. Dabei erweisen sich die MR-beschichteten ZVK auch in den Unsicherheitsanalysen als kosteneffektiv. In dem Modell von Halton et al.<sup>58</sup> werden probabilistische Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dabei werden spezifische Wahrscheinlichkeitsverteilungen für u. a. Blutbahninfektionen, Verweildauern und Mortalität angenommen. Im Vergleich von fünf alternativen Kathetern (Standard-, extern beschichtete CHSS-, intern und extern beschichtete CHSS-, SPK-beschichtete sowie MR-beschichtete ZVK) zeigen MR-beschichtete ZVK den höchsten durchschnittlichen Nettonutzen. Die Fehlerwahrscheinlichkeit beträgt allerdings 62 %. Das bedeutet bei 10.000 Simulationsläufen erweist sich der MR-beschichtete ZVK nur in 3.800 Simulationsläufen als überlegen, in 6.200 Simulationsläufen führt einer der vier anderen Katheter, die in dem Modell von Halton et al.<sup>58</sup> verglichen werden, zu einem besseren Nettonutzen. Aus ökonomischer Perspektive gilt jedoch, dass der durchschnittliche Nettonutzen für die Entscheidungsfindung ausschlaggebend ist. Außerdem gilt für jede der vier anderen Katheterformen analog, dass sie mit hoher Fehlerwahrscheinlichkeit behaftet ist (vermutlich sogar mit höheren Fehlerwahrscheinlichkeiten als der MR-beschichtete Katheter, auch wenn die Fehlerwahrscheinlichkeiten nicht ausgewiesen werden). Die Sensitivitätsanalysen unterstreichen jedoch die hohe Unsicherheit der Analyse.

Auch in den multivariaten Sensitivitätsanalysen bei Marciante et al.<sup>89</sup> und Shorr et al.<sup>153</sup>, in denen die Infektionsraten, RR der MR-beschichteten ZVK gegenüber den Standard-ZVK sowie die Kosten der Sepsisbehandlung variiert werden, erweisen sich MR-beschichtete ZVK als kosteneffektiv.



**Tabelle 27: Übersicht über die gesundheitsökonomischen Primärstudien: Grundlagen**

Autor	Land	Evaluationsform	Interventionsalternativen	Studienpopulation
Marciante et al. <sup>89</sup>	USA	CUA Kosten pro QALY	MR vs. CHSS-e	689 erwachsene Patienten mit hohem Risiko für ZVK-assozierte Sepsis (u. a. Intensivstationspatienten) aus RCT erwartete ZVK-Anlage ≥ 3 Tage Durchschnittsalter: 56 Jahre
Shorr et al. <sup>153</sup>	USA	CEA Kosten pro vermiedene ZVK-assozierte Sepsis	MR vs. CHSS-i/e vs. Standard	Hypothetische Kohorten von 1.000 schwerkranken Patienten, die einen ZVK erhalten erwartete ZVK-Anlage > 48 Stunden
Halton et al. <sup>58</sup>	Australien	CUA Kosten pro QALY	MR vs. SPK vs. CHSS-e vs. CHSS-i/e vs. Standard	Erwachsene Intensivstationspatienten, die einen ZVK erhalten Durchschnittsalter: 62,7 Jahre 65 % männlich
Lorente et al. <sup>86</sup>	Spanien	CEA Kosten pro vermiedene ZVK-assozierte Sepsis	MR vs. Standard	184 Patienten mit MR-Katheter und 190 mit Standardkatheter durchschnittlich 8,6 Kathetertage Durchschnittsalter: 59 Jahre 67 % männlich

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse (cost-effectiveness analysis). CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse (cost-utility analysis). CHSS-e = Extern beschichteter Chlorhexidin/Silbersulfadiazin-Katheter. CHSS-i/e = Intern und extern beschichteter Chlorhexidin/Silbersulfadiazin-Katheter. MR = Minocyclin/Rifampicin-beschichteter Katheter. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. SPK = Silberionen/Platin/Karbon-Katheter. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

**Tabelle 28: Übersicht über die gesundheitsökonomischen Primärstudien: Grundlagen I**

Autor	Perspektive	Analysejahr und -zeitraum	Modell Studiendesign	Diskontierungsrate Kosten/Outcomes
Marciante et al. <sup>89</sup>	Kostenträger	2000 Lebenszeit	Entscheidungsmodelle 25 Modelle für ZVK-Anlagen 1, 2 ... 25 Kathetertage	3 %
Shorr et al. <sup>153</sup>	Kostenträger	2002 Klinikaufenthalt	Entscheidungsbaumanalyse	Nicht relevant
Halton et al. <sup>58</sup>	Gesundheitssystem	2006 Lebenszeit	Markov-Modell	3 %
Lorente et al. <sup>86</sup>	n. a.	n. a. Klinikaufenthalt	Retrospektive Kohortenstudie	Nicht relevant

n. a. = nicht angegeben. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

**Tabelle 29: Übersicht über die gesundheitsökonomischen Primärstudien: Outcomes**

Autor	Outcomes	Lokale Infektionsrate	CRBSI-Rate		Datenquellen CRBSI-Rate	CRBSI-Attributable Mortalität	Datenquellen Mortalität
Marciante et al. <sup>89</sup>	Lokale Infektion ZVK-bezogene Sepsis Mortalität QALY	5 %	Standard RR vs. CHSS-e MR	n. a. 0,08	Darouiche et al. <sup>33</sup>	14 %	Veenstra et al. <sup>168</sup> Pittet et al. <sup>127</sup> ...
Shorr et al. <sup>153</sup>	ZVK-bezogene Sepsis	.. – ..	Standard RR vs. Standard CHSS MR	3,3 % 0,4 0,15	Rupp et al. <sup>142</sup> Darouiche et al. <sup>33</sup>	.. – ..	.. – ..
Halton et al. <sup>58</sup>	ZVK-bezogene Sepsis Mortalität Mortalität QALY	.. – ..	Standard (Durchschnitt, ansteigende Raten mit der Dauer der Katheteranlage) RR vs. Standard SPK CHSS-e CHSS-i/e MR	2,5 % 0,54 0,66 0,70 0,39	Morton et al. <sup>102</sup> McLaws et al. <sup>97</sup> Ramritu et al. <sup>134</sup>	1 %	Blot et al. <sup>10</sup>
Lorente et al. <sup>86</sup>	ZVK-bezogene Sepsis	.. – ..	Standard MR	7,4 % 0 %	Retrospektive Kohortenstudie	.. – ..	.. – ..

CHSS = Chlorhexidin/Silbersulfadiazin-beschichteter Katheter. CHSS-e = Extern beschichteter Chlorhexidin/Silbersulfadiazin-Katheter. CHSS-i/e = Intern und extern beschichteter Chlorhexidin/Silbersulfadiazin-Katheter. CRBSI = Katheterbezogene Blutbahninfektion. MR = Minocyclin/Rifampicin-beschichteter Katheter. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. SPK = Silberionen/Platin/Karbon-Katheter. RR = Relatives Risiko. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

**Tabelle 30: Übersicht über die gesundheitsökonomischen Primärstudien: Kosten**

Autor	Kostenparameter	Datenquellen Kosten	Zusatzkosten ggü. Standardkatheter	Zusatzkosten Lokale Infektion	Zusatzverweildauer CRBSI (Tage)	Zusatzkosten CRBSI
Marciante et al. <sup>89</sup>	Katheter Behandlung lokaler Infektionen Sepsisbehandlung	Darouiche et al. <sup>33</sup> Veenstra et al. <sup>168</sup>	MR	+ 9,7 USD	225 USD	10.452 USD
Shorr et al. <sup>153</sup>	Katheter Sepsisdiagnostik Antibiotika zusätzliche Intensiv- und Normalpflegetage	Vergütungsdaten Krankenhaus Pittet et al. <sup>127</sup> DiGiovine et al. <sup>37</sup> Rello et al. <sup>137</sup> Dimick et al. <sup>38</sup>	CHSS MR	+ 27 USD + 38 USD	.. – .. 6 Intensivtage 5 Normaltage	10.920 USD

**Tabelle 30: Übersicht über die gesundheitsökonomischen Primärstudien: Kosten – Fortsetzung**

Autor	Kostenparameter	Datenquellen Kosten	Zusatzkosten ggü. Standardkatheter	Zusatzkosten Lokale Infektion	Zusatzverweildauer CRBSI (Tage)	Zusatzkosten CRBSI
Halton et al. <sup>58</sup>	Katheter	Vergütungsdaten Krankenhaus	CHSS-e	+ 11,6 AUD	.. – ..	14.300 AUD
	Sepsisdiagnostik	Warren et al. <sup>171</sup>	CHSS-i/e	+ 41,4 AUD	2,4 Intensivtage	
	Antibiotika	Rechner et al. <sup>135</sup>	MR	+ 59,4 AUD	5,1 Normaltage	
	zusätzliche Intensiv- und Normalpflegetage	Graves et al. <sup>56</sup>				
Lorente et al. <sup>86</sup>	Katheter	Vergütungsdaten Krankenhaus	MR	+79 Euro	.. – ..	1.661 Euro
	Sepsisdiagnose					
	Antibiotika					

CHSS = Chlorhexidin/Silbersulfadiazin-beschichteter Katheter. CHSS-e = Extern beschichteter Chlorhexidin/Silbersulfadiazin-Katheter. CHSS-i/e = Intern und extern beschichteter Chlorhexidin/Silbersulfadiazin-Katheter. CRBSI = Katheterbezogene Blutbahninfektion. MR = Minocyclin/Rifampicin-beschichteter Katheter.

**Tabelle 31: Übersicht über die gesundheitsökonomischen Primärstudien: Kosten (2011-Euro)**

Autor	Kostenparameter	Datenquellen Kosten	Zusatzkosten ggü. Standardkatheter	Zusatzkosten Lokale Infektion	Zusatzverweildauer CRBSI (Tage)	Zusatzkosten CRBSI
Marciante et al. <sup>89</sup>	Katheter	Darouiche et al. <sup>33</sup>	MR	+ 8,5 Euro	197,7 Euro	9.185 Euro
	Behandlung lokaler Infektionen					
	Sepsisbehandlung	Veenstra et al. <sup>168</sup>				
Shorr et al. <sup>153</sup>	Katheter	Vergütungsdaten Krankenhaus	CHSS	+ 23,7 Euro	.. – ..	9.597 Euro
	Sepsisdiagnostik	Pittet et al. <sup>127</sup>	MR	+ 33,4 Euro	6 Intensivtage	
	Antibiotika	DiGiovine et al. <sup>37</sup>			5 Normaltage	
	zusätzliche Intensiv- und Normalpflegetage	Rello et al. <sup>137</sup>				
		Renaud und Brun-Buisson <sup>138</sup>				
		Dimick et al. <sup>38</sup>				
Halton et al. <sup>58</sup>	Katheter	Vergütungsdaten Krankenhaus	CHSS-e	+ 9,2 Euro	.. – ..	11.300 Euro
	Sepsisdiagnostik	Warren et al. <sup>171</sup>	CHSS-i/e	+ 32,6 Euro	2,4 Intensivtage	
	Antibiotika	Rechner et al. <sup>135</sup> Graves et al. <sup>56</sup>	MR	+ 46,8 Euro	5,1 Normaltage	
	zusätzliche Intensiv- und Normalpflegetage					
Lorente et al. <sup>86</sup>	Katheter	Vergütungsdaten Krankenhaus	MR	+ 79 Euro	.. – ..	1.661 Euro
	Sepsisdiagnose					
	Antibiotika					

CHSS = Chlorhexidin/Silbersulfadiazin-beschichteter Katheter. CHSS-e = Extern beschichteter Chlorhexidin/Silbersulfadiazin-Katheter. CHSS-i/e = Intern und extern beschichteter Chlorhexidin/Silbersulfadiazin-Katheter. CRBSI = Katheterbezogene Blutbahninfektion. MR = Minocyclin/Rifampicin-beschichteter Katheter.

**Tabelle 32: Übersicht über die gesundheitsökonomischen Primärstudien: Kosteneffektivität**

Autor	Inkrementalkosten je Patient	Inkrementaloutcomes je Patient	Kosteneffektivitäts- Relation	Sensitivitätsanalysen	Schlussfolgerung
Marciante et al. <sup>89</sup>	MR vs. CHSS-extern 8 Tage: – 67 USD 13 Tage: – 203 USD 15 Tage: – 260 USD 22 Tage: – 294 USD	MR vs. CHSS-extern 8 Tage: + 0,009 QALY 13 Tage: + 0,024 QALY 15 Tage: + 0,030 QALY 22 Tage: + 0,034 QALY	MR dominant	Multivariate Sensitivitätsanalyse: Wahrscheinlichkeit, dass MR kosteneffektiv ist (< 50.000 USD/QALY): 8 Tage: 91 % 13 Tage: 97 %	
Shorr et al. <sup>153</sup>	MR vs. Standard: – 277 USD/Patient		MR kostensparend	Multivariate Sensitivitätsanalyse	
Halton et al. <sup>58</sup>	MR vs. Standard: – 130 AUD/Katheter	MR vs. Standard: – 15 CRBSI/1.000 Kath + 1,6 QALY/1.000 Kath	MR dominant	Probabilistische Sensitivitätsanalyse	
Lorente et al. <sup>86</sup>	MR vs. Standard Kosteneinsparungen	MR vs. Standard – 8,6 CRBSI/1.000 Kathetertage	MR kostensparend		

CHSS = Chlorhexidin/Silbersulfadiazin-beschichteter Katheter. CRBSI = Katheterbezogene Blutbahninfektion. MR = Minocyclin/Rifampicin-beschichteter Katheter. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

### 6.3 Zusatzkosten und attributable Mortalität von ZVK-assozierten Blutbahninfektionen

Nach der Volltextdurchsicht in der Zweitselektion der systematischen Literaturrecherche zeigt sich, dass in den eingeschlossenen Modellanalysen<sup>89, 153, 58</sup> einige Kosten- und Ergebnisparameter durchgehend relevant für das Studienergebnis sind. Es handelt sich insbesondere um die Infektionsraten, die Zusatzkosten sowie die Mortalität von ZVK-assozierten Blutbahninfektionen. Um Qualität und Repräsentativität der einbezogenen Modelle einschätzen zu können, wurde eine umfassende Literaturrecherche zu Folgekosten und -ergebnissen der ZVK-assozierten Sepsis durchgeführt. Die Identifikation der relevanten Literatur erfolgte durch Handsuche in den einbezogenen Publikationen sowie einer ergänzenden MEDLINE-Recherche. Ausgangspunkt war dabei das systematische Review von Hockenhull et al.<sup>70</sup>. Die identifizierte Literatur ist in Tabelle 33 gelistet.

Insgesamt werden 13 Studien identifiziert, die sich mit den Auswirkungen von Blutbahninfektionen auf Verweildauer, Kosten und Mortalität befassen (vgl. Tabelle 33). In den Studien wird untersucht, wie viele zusätzliche Pflagestage in Intensiv- und Normalstation bei Patienten anfallen, die eine ZVK-assozierte Sepsis entwickeln (gegenüber Patienten, die keine ZVK-assozierte Sepsis entwickeln), wie hoch die zusätzlichen Behandlungskosten sind und wie hoch die attributable (zurechenbare) Mortalität der ZVK-assozierten Sepsis ist. Gegenüber dem Review von Hockenhull<sup>70</sup> werden acht zusätzliche Studien eingeschlossen<sup>8, 10, 67, 127, 138, 151, 156, 171</sup>. Gleichzeitig werden zwölf Studien aus dem Review von Hockenhull<sup>70</sup> nicht übernommen, weil sie keine eigenen Daten generieren, sondern aus der Literatur übernehmen.

Von den insgesamt 13 Studien untersuchen elf die Zusatzverweildauer<sup>8, 10, 37, 38, 67, 119, 127, 137, 138, 141, 170</sup>, zehn die Zusatzkosten<sup>37, 38, 67, 119, 127, 137, 141, 151, 171</sup>, und elf die attributable Mortalität der ZVK-assozierten Sepsis<sup>10, 37, 38, 67, 119, 127, 137, 138, 141, 156, 171</sup>.

Sechs Studien stammen aus den USA<sup>37, 38, 119, 127, 151, 170</sup>, vier aus Europa (Belgien, Frankreich, Spanien)<sup>10, 137, 138, 156</sup> sowie drei aus Süd- und Mittelamerika (Argentinien, Brasilien, Mexiko)<sup>8, 67, 141</sup>. Die meisten Studien sind bereits älter: Sieben Studien basieren ausschließlich auf Daten aus den 90er Jahren<sup>37, 38, 119, 127, 137, 138, 156</sup>, die beiden neuesten Studien verarbeiten Daten, die bis in das Jahr 2005 reichen<sup>8, 151</sup>. Die Studien wurden auf medizinischen und chirurgischen Intensivstationen durchgeführt, teilweise auf nur einer Intensivstation<sup>10, 37, 38, 127, 137</sup>, teilweise auf mehreren Intensivstationen eines Krankenhauses<sup>151, 156, 171</sup> und teilweise in mehreren Krankenhäusern<sup>8, 67, 119, 138, 141</sup>.

Die Bestimmung der Auswirkungen einer ZVK-assozierten Blutbahninfektion auf die Verweildauer, die Kosten und die Mortalität ist ein nicht-triviales Analyseproblem. Es ist offensichtlich, dass nicht der gesamte weitere Aufenthalt eines Intensivpflegepatienten, nachdem eine ZVK-assozierte Sepsis nachgewiesen wurde, dem Ereignis Sepsis zugeordnet werden kann. Denn die Patienten hätten auch ohne ZVK-assozierte Sepsis weitere stationäre Versorgung benötigt. Genauso gilt, dass ein einfacher Vergleich der Verweildauern von Patienten, die eine ZVK-assozierte Sepsis entwickeln, und Patienten, die keine ZVK-assozierte Sepsis entwickeln, nicht hinreichend ist. Denn zu berücksichtigen ist, dass das Infektionsrisiko ansteigt, je länger ein ZVK gelegt wird (und damit tendenziell auch je länger der Aufenthalt auf der Intensivstation dauert). Dies wird in der Literatur als Time-dependent Bias beschrieben<sup>8</sup>: Patienten, die länger stationär liegen, haben ein höheres Sepsisrisiko und Patienten, die eine ZVK-assozierte Sepsis entwickeln, haben einen längeren stationären Aufenthalt. Die durchschnittlich längere Verweildauer von Patienten, die eine ZVK-assozierte Sepsis entwickeln, ist also nur teilweise auf die ZVK-assozierte Sepsis zurückzuführen, teilweise auf andere Faktoren, wie Alter, Schwere der Erkrankung und akute physiologische Belastung.

In den eingeschlossenen Studien werden überwiegend retrospektive Kohortenstudiendesigns gewählt. In acht Studien wird ein Matching durchgeführt, um Patienten mit ZVK-assoziierter Sepsis (Fälle) und Patienten ohne ZVK-assozierte Sepsis (Kontrollen) bezüglich relevanter Eigenschaften zu vergleichen<sup>10, 37, 67, 127, 137, 138, 141, 156</sup>. In zwei weiteren Studien werden multivariate logistische und lineare Regressionen durchgeführt, um Einflussfaktoren auf Verweildauer, Kosten und Mortalität als Kovariate zu berücksichtigen<sup>38, 171</sup>, und in einer Studie wird ein Multistate Modell entwickelt, um die Zeitabhängigkeit der ZVK-assozierten Sepsis abzubilden<sup>8</sup>. Oinonen et al.<sup>119</sup> und Shannon et al.<sup>151</sup> nehmen keine Adjustierungen vor und werden in den weiteren Analysen nicht berücksichtigt.

Zentrale Einflussfaktoren, die (mit Ausnahme von Oinonen et al.<sup>119</sup> und Shannon et al.<sup>151</sup>) in allen oder beinahe allen Studien berücksichtigt werden, sind (a) Schwere der akuten physiologischen Belastung, (b) Verweildauer vor der ZVK-assoziierten Sepsis, (c) Hauptdiagnosen und (d) soziodemografische Parameter (insbesondere Alter der Patienten). Außerdem werden häufig chronische Erkrankungen als Matchingparameter oder Kovariaten berücksichtigt. Die Schwere der Belastung wird über unterschiedliche Instrumente erfasst: APACHE II oder III Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), APS (Acute Physiology Score), SAPS (Simplified Acute Physiology Score), ASIS (Average Severity of Illness Score). Bezüglich der Verweildauer vor der ZVK-assoziierten Sepsis wird in Matched-Pairs-Analysen gefordert, dass der ZVK bei den Kontrollpatienten mindestens über einen so langen Zeitraum gelegt wird, bis der zugeordnete Fallpatienten die ZVK-assoziierte Sepsis entwickelt hat.

Die eingeschlossenen Studien weisen deutlich unterschiedliche Fallzahlen auf. Große Kohorten liegen bei Blot<sup>10</sup> mit 176 Fall- und 315 Kontrollpatienten sowie Rosenthal et al.<sup>141</sup> mit je 142 Fall- und Kontrollpatienten vor. Die anderen Studien bewegen sich zwischen neun und 86 Fällen. Bei der Analyse der Zusatzkosten durch ZVK-assoziierte Blutbahninfektionen werden unterschiedliche Erhebungsmethoden gewählt. Ein Micro-Costing (bezüglich der variablen Kosten) wird bei Blot et al.<sup>10</sup>, Higuera et al.<sup>67</sup>, Rosenthal et al.<sup>141</sup> und Warren et al.<sup>171</sup> durchgeführt. Dabei werden u. a. die Kosten von Antibiotika und diagnostischen Leistungen bestimmt. Fixkosten (insbesondere für den Pflegeaufwand) werden häufig über Intensiv- und Normalpflegetage zugeordnet. In den Macro-Costing-Ansätzen von DiGiovine et al.<sup>37</sup>, Dimick et al.<sup>38</sup> und Rello et al.<sup>137</sup> werden die gesamten Kosten über Pfelegetage zugeordnet. Häufig wird in den Studien auf Vergütungsdaten rekurriert<sup>10, 38, 137</sup>, was mit einer Kostenträgerperspektive korrespondiert (auch wenn nicht in allen Studien die Perspektive offengelegt wird).

In den zehn eingeschlossenen Studien zu der Zusatzverweildauer wegen ZVK-assoziiierter Sepsis (nach Ausschluss von Oinonen et al.<sup>119</sup> werden Zusatzverweildauern zwischen drei (DiGiovine et al.<sup>37</sup>) und 24 Pfelegetagen (Pittet et al.<sup>127</sup>) auf die Blutbahninfektionen zurückgeführt. Die Intensivpflegetage variieren, soweit sie explizit genannt werden, zwischen sechs (Higuera et al.<sup>67</sup>) und 20 Pfelegetagen (Dimick et al.<sup>38</sup>). Die Unterschiede in den Verweildauern zwischen Fall- und Kontrollpatienten werden in beinahe allen Studien signifikant (vgl. Tabelle 34).

Auch die Zusatzkosten wegen ZVK-assoziiierter Sepsis variieren erheblich zwischen den acht eingeschlossenen Studien (nach Ausschluss von Oinonen et al.<sup>119</sup> und Shannon et al.<sup>151</sup>). Es werden Zusatzkosten zwischen 4.400 EUR (Rello et al.<sup>137</sup>) und 54.400 EUR (Dimick et al.<sup>38</sup>) ausgewiesen. Wie bei den Zusatzverweildauern werden die Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollpatienten auch bei den Zusatzkosten in beinahe allen Studien signifikant (vgl. Tabelle 34). In zwei Studien (Rello et al.<sup>137</sup>, Rosenthal et al.<sup>141</sup>) liegen die Zusatzkosten unter 5.000 Euro, in drei (Blot et al.<sup>10</sup>, Higuera et al.<sup>67</sup>, Warren et al.<sup>171</sup>) zwischen 11.300 und 16.600 Euro und in drei (DiGiovine et al.<sup>37</sup>, Dimick et al.<sup>38</sup>, Pittet et al.<sup>127</sup>) über 35.000 Euro.

Bei der Mortalität wegen ZVK-assoziiierter Sepsis werden in den zehn eingeschlossenen Studien (nach Ausschluss von Oinonen et al.<sup>119</sup>) attributable Mortalitätsraten zwischen 1,8 % (Blot et al.<sup>10</sup>) und 35 % (Dimick et al.<sup>38</sup>, Pittet et al.<sup>127</sup>) ausgewiesen. Es bestehen deutliche Unterschiede in der attributablen Mortalität zwischen den eingeschlossenen Studien. Allerdings wird die Mortalitätsdifferenz zwischen Fall- und Kontrollpatienten nur in den beiden Studien von Dimick et al.<sup>38</sup> und Pittet et al.<sup>127</sup> signifikant (und in der Studie von Higuera et al.<sup>67</sup> grenzwertig signifikant), alle anderen Studien können keine signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollpatienten nachweisen.

Aus der vorliegenden Studienlage lässt sich die richtige attributable Mortalitätsrate nicht bestimmen. Tatsächlich ist nicht gesichert, ob die Mortalität durch MR-beschichtete Katheter überhaupt gesenkt werden kann. Die Fallzahlen in den eingeschlossenen Studien sind teilweise zu gering, um belastbare Ergebnisse zu realisieren. Dies gilt u. a. auch für die Studie von Dimick et al.<sup>38</sup>, die signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit versus ohne ZVK-assoziierte Sepsis zeigt, aber nur auf neun Fallpatienten (und 251 Patienten ohne ZVK-assoziierte Sepsis) basiert. Demgegenüber wird in der größten Kohortenstudie<sup>10</sup> die geringste (und deutlich nicht signifikante) attributable Mortalität (1,8 %) aller eingeschlossenen Studien ausgewiesen – was die Tendenz unterstreicht, dass die Mortalität durch MR-beschichtete ZVK eventuell gar nicht berührt wird.

Tabelle 33: ZVK-bezogene Sepsis – Erhebungsmethode

Autor	Land Analysejahr	Setting	Studienpopulation	Studiendesign	Multivariate Analysemethoden	Methode Kostenanalyse
Barnett et al. <sup>8</sup>	Argentinien Brasilien Mexiko 1999–2005	11 Intensivstationen • medizinisch • kardiologisch • chirurgisch	CABSI 3.560 Patienten mit ZVK > 24 Stunden	Multistate-Modell	Multinomiale logistische Regression	.. – ..
Blot et al. <sup>10</sup>	Belgien 01/1992–12/2002	Allgemeine Intensivstation	CRBSI 176 Fälle 315 Kontrollen	Retrospektive Kohortenstudie Matching (1:1 o 1:2): • Hauptdiagnose • APACHE II Score • Verweildauer vor CRBSI (mit ZVK)	Mortalität: Kaplan-Meier-Kurven Cox Proportional Hazard Regression Kosten: Lineare Regression	Vergütungsdaten • Medikamente • Med. Leistungen • Pflege und Hotel
DiGiovine et al. <sup>37</sup>	USA 01/1994–12/1996	Medizinische Intensivstation	Primäre BSI 68 Fälle 68 Kontrollen	Retrospektive Kohortenstudie Matching (1:1): • APS (progn. Mortali- tät) 1 Tag vor BSI • Verweildauer vor primärer BSI • Hauptdiagnose • Chron. Krankheiten • Soziodemografie	Mortalität: Logistische Regression	Macro-Costing • Pflegekosten • Sonstige Kosten zu- geordnet
Dimick et al. <sup>38</sup>	USA 01/1998–01/1999	Chirurgische ICU	CRBSI 260 ICU-Patienten mit progn. Verweildauer > 3 Tage • 9 mit CRBSI • 251 ohne CRBSI	Prospektive Kohortenstudie	Mortalität: Logistische Regression Kosten: Lineare Regression Kovariate • Soziodemografie • APACHE III Score	Vergütungsdaten ICU-Gesamt Kosten werden über Khs.-spezifische Kosten-Vergütungs- Relationen abgeleitet
Higuera et al. <sup>67</sup>	Mexiko 06/2002–11/2003	4 ICU • medizinisch • chirurgisch • neurochirurgisch	CABSI Patienten mit ZVK > 5 Tage 55 Fälle 55 Kontrollen	Prospektive Fall- Kontrollstudie Matching (1 : 1): • Soziodemografie • Severity score • Verweildauer • ICU-Typ	... – ...	Micro-Costing Variable Kosten (Medikamente etc.) Fixkosten werden über Pflegetage geschlüsselt

Tabelle 33: ZVK-bezogene Sepsis – Erhebungsmethode – Fortsetzung

Autor	Land Analysejahr	Setting	Studienpopulation	Studiendesign	Multivariate Analysemethoden	Methode Kostenanalyse
Oinonen et al. <sup>119</sup>	USA 10/1998–09/1999	ICU von 81 akademischen Lehrkrankenhäusern	BSI 26.307 ZVK-Patienten	Retrospektive Fall- Kontrollstudie	... – ...	Vergütungsdaten
Pittet et al. <sup>127</sup>	USA 07/1988–06/1990	Chirurgische Intensivstation	Sepsis 86 Fälle 86 Kontrollen	Fall-Kontrollstudie Matching (1 : 1) • Hauptdiagnose • Soziodemografie • Verweildauer vor Sepsis	... – ...	Literatur
Rello et al. <sup>137</sup>	Spanien 01/1992–01/1999	Intensivstation	CRBSI 49 Fälle 49 Kontrollen	Retrospektive Kohortenstudie Matching (1 : 1) • Hauptdiagnose • APACHE II Score • Alter • Verweildauer vor Sepsis	... – ...	Vergütungsdaten Tagespflegesätze
Renaud und Brun-Buisson <sup>138</sup>	Frankreich 02/1998–06/1998	15 Intensivstationen • medizinisch • chirurgisch	CRBSI 26 Fälle 26 Kontrollen	Prospektive Kohortenstudie Matching (1 : 1) • Hauptdiagnose • SAPS II Score • Alter • Verweildauer vor Sepsis	Logistische Regression	... – ...
Rosenthal et al. <sup>141</sup>	Argentinien 07/1998–06/2002	6 Intensivstationen • medizinisch • chirurgisch • kardiologisch	CABSI Patienten mit Verweildauer > 7 Tage 142 Fälle 142 Kontrollen	Prospektive Kohortenstudie Matching (1 : 1) • Hauptdiagnose • ASIS • Soziodemografie • Verweildauer	... – ...	Antibiotika Fixkosten werden über Pflegetage geschlüsselt Intensivtagespflege- sätze werden über Kosten-Vergütungs- Relationen in Kosten transformiert



Tabelle 33: ZVK-bezogene Sepsis – Erhebungsmethode – Fortsetzung

Autor	Land Analysejahr	Setting	Studienpopulation	Studiendesign	Multivariate Analysemethoden	Methode Kostenanalyse
Shannon et al. <sup>151</sup>	USA 07/2002–06/2005	2 Intensivstationen • medizinisch • kardiologisch	CABSI 54 Fälle	Kohortenstudie ohne Kontrollgruppe	... – ...	Aktivitätsbasierte Kostenanalyse • Antibiotika • Labor • Radiologie • Prozeduren Fixkosten werden über Pflegetage zugeordnet
Soufir et al. <sup>156</sup>	Frankreich 01/1990–12/1995	2 Intensivstationen • medizinisch • chirurgisch	CRBSI 38 Fälle 76 Kontrollen	Prospektive Kohortenstudie Matching (1 : 2) • Hauptdiagnose • ZVK-Dauer • SAPS II • McCabe Score • Soziodemografie	Multivariate Cox- Regression	... – ...
Warren et al. <sup>171</sup>	USA 01/1998–07/2000	2 Intensivstationen • medizinisch • chirurgisch	CABSI 41 mit CABSI 1.091 ohne CABSI	Prospektive Kohortenstudie	Mortalität: Logistische Regression Kosten: Lineare Regression Kovariate • Soziodemografie • Diagnosen • APACHE II Score • Beatmungstage	Micro-Costing

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. APS = Acute Physiology Score. ASIS = Average Severity of Illness Score. BSI = Blutbahninfektion. CABSI = Katheterassoziierte Blutbahninfektion. CRBSI = Katheterbezogene Blutbahninfektion. ICU = Intensivstation. SAPS = Simplified Acute Physiology Score. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

Tabelle 34: ZVK-bezogene Sepsis – Kosten und Mortalität

Autor	CABSI-Rate	Zusatzverweildauer	Zusatzkosten	Zusatzkosten 2011-Euro	Attributable Mortalität	Kommentar
Barnett et al. <sup>8</sup>	4,5 bis 21,8/1.000 Kathetertage	– 1,2 bis 4,7 Tage	.. – ..	.. – ..	.. – ..	Bestimmung des zeitabhängigen Bias
Blot et al. <sup>10</sup>	0,5 % bzw. 1 %/1.000 Kathetertage	Intensivstation 8 Tage (p = 0,00) Gesamt 12 Tage (p = 0,04)	13.600 Euro: (p = 0,00) Fall – Kontrolle 51.400 – 37.800	16.603 Euro: (p = 0,00) Fall – Kontrolle 63.606 – 46.777	1,8 % (p = 0,67) Fall – Kontrolle 27,8 % – 26,0 %	Subgruppenanalysen bei diversen Bakterien
DiGiovine et al. <sup>37</sup>	.. – ..	Intensivstation 10,3 Tage (p = 0,01) Gesamt 2,8 Tage (p = 0,03)	34.500 USD (p = 0,01) Fall – Kontrolle 79.800 – 45.300	35.559 Euro (p = 0,01) Fall – Kontrolle 82.904 – 47.062	4,4 % (n. s.) Fall – Kontrolle 35,3 % – 30,9 %	
Dimick et al. <sup>38</sup>	3,6/1.000 Kathetertage	Intensivstation 20 Tage Gesamt 22 Tage	56.100 USD (p = 0,02)	54.447 Euro (p = 0,02)	35 % (p = 0,02) Fall – Kontrolle 56 % – 21 %	
Higuera et al. <sup>67</sup>	... – ...	6,1 Tage Fall – Kontrolle 13,4 – 7,3	11.600 USD: Fall – Kontrolle 51.400 – 37.800	16.630 Euro: Fall – Kontrolle 63.350 – 46.589	20,0 % (p = 0,06) Fall – Kontrolle 41,8 % – 21,8 %	
Oinonen et al. <sup>119</sup>	... – ...	Intensivstation 10,3 Tage (p = 0,00) Gesamt 5,6 Tage (p = 0,00)	24.200 USD (p = 0,00) Fall – Kontrolle 65.600 – 41.400	23.487 Euro (p = 0,00) Fall – Kontrolle 45.530 – 33.484	21 % (p = 0,00) Fall – Kontrolle 40 % – 21 %	
Pittet et al. <sup>127</sup>	... – ...	Intensivstation 8 Tage (p < 0,01) Gesamt 24 Tage (p < 0,01)	40.000 USD	49.493 Euro	35 % (p < 0,01) Fall – Kontrolle 50 % – 15 %	
Rello et al. <sup>137</sup>	... – ...	19,6 Tage [CI: –1,1– 40,4] Fall – Kontrolle 63,1 – 43,4	3.100 Euro	4.358 Euro	12,3 % (n. s.) Fall – Kontrolle 34,7 % – 22,4 %	
Renaud und Brun-Buisson <sup>138</sup>	... – ...	14 Tage (n. s.) Fall – Kontrolle 33 – 19	... – ...	... – ...	11,5 % (n. s.) Fall – Kontrolle 38,5 % – 26,9 %	
Rosenthal et al. <sup>141</sup>	... – ...	11,9 Tage	4.900 USD	3.685 Euro	24,6 % Fall – Kontrolle 54,2 % – 29,6 %	Signifikanzen nicht angegeben

**Tabelle 34: ZVK-bezogene Sepsis – Kosten und Mortalität – Fortsetzung**

Autor	CABSI-Rate	Zusatzverweildauer	Zusatzkosten	Zusatzkosten 2011-Euro	Attributable Mortalität	Kommentar
Shannon et al. <sup>151</sup>	... – ...	... – ...	40.200 USD	33.278 Euro	... – ...	Zusatzkosten durch Experten identifiziert
Soufir et al. <sup>156</sup>	... – ...	... – ...	... – ...	... – ...	Relatives Risiko 1,4 (n. s.)	
Warren et al. <sup>171</sup>	3,6/1.000 Kalendertage	Intensivstation 2,4 Tage [CI: 0,1 – 3,1] Gesamt 7,5 Tage [CI: 4,0 – 11,1]	12.000 USD [CI: 6.700 – 18.400]	11.266 Euro [CI: 6340 – 17.412]	n. s.	Mortalitätsdaten nicht gezeigt

CABSI = Katheterassoziierte Blutbahninfektion. CI = Konfidenzintervall. CRBSI = Katheterbezogene Blutbahninfektion. n. s = Nicht signifikant. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

## 6.4 Diskussion der gesundheitsökonomischen Ergebnisse

### 6.4.1 Gesundheitsökonomische Evidenz

Insgesamt wurden vier Studien identifiziert, die eine gesundheitsökonomische Bewertung der MR-beschichteten Katheter vornehmen. Die Studien umfassen eine retrospektive Kohortenstudie<sup>86</sup> und drei Modellanalysen. Bei den Modellanalysen handelt es sich um ein Markov-Modell<sup>58</sup> und zwei Entscheidungsbaumanalysen<sup>89, 153</sup>.

Die Qualität der Modellanalysen hängt von der Modellstruktur und der Datenbasis ab. Die Modellstruktur sieht in den drei eingeschlossenen Modellen ähnlich aus: Es werden ZVK-assoziierte Infektionsraten von MR-beschichteten ZVK gegenüber alternativen ZVK modelliert. Bei Sepsis werden die Auswirkungen auf die Verweildauer und die Kosten abgebildet. In den Studien von Marciante et al.<sup>89</sup> und Halton et al.<sup>58</sup> werden zudem die Auswirkungen auf die Mortalität und die QALY berücksichtigt. In den beiden Studien werden unterschiedliche Mortalitätsraten bei ZVK-assoziiierter Sepsis versus keine ZVK-assoziierte Sepsis modelliert. Durch die Modellstruktur sind auch die erforderlichen Datenbasen festgelegt: Berücksichtigt werden Primärstudien zu der Reduktion von ZVK-assoziiierter Sepsis durch MR-beschichtete ZVK sowie Studien, in denen die Auswirkungen von Blutbahninfektionen auf die Verweildauer, die Kosten und die Mortalität untersucht werden.

Die in die Modellanalysen einbezogene Literatur ist einschlägig. Allerdings konnten in dem neueren Modell von Halton et al.<sup>58</sup> aktuellere Studien zu Kosten und Mortalität bei ZVK-assoziiierter Sepsis berücksichtigt werden (gegenüber den Modellen von Marciante et al.<sup>89</sup> und Shorr et al.<sup>153</sup>) – was Einfluss auf die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation hat. Um Unsicherheiten in der Datenbasis zu berücksichtigen, werden in allen Modellanalysen multivariate und/oder probabilistische Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Qualität der Kohortenstudie hängt entscheidend von den Adjustierungen ab. Denn die durchschnittlich längere Verweildauer von Patienten, die eine ZVK-assoziierte Sepsis entwickeln, ist nur teilweise auf die ZVK-assoziierte Sepsis zurückzuführen, teilweise aber auf andere Faktoren, wie Alter, Schwere der Erkrankung und akute physiologische Belastung. In der retrospektiven Kohortenstudie von Lorente et al.<sup>86</sup> erfolgt die Zuweisung der Patienten zu MR-beschichteten ZVK oder Standard-ZVK durch den behandelnden Arzt. Adjustierungen durch Matching, Stratifizierung oder multivariate Analysemethoden erfolgen nicht. Insofern ist die Kohortenstudie nur eingeschränkt aussagefähig.

In den vier eingeschlossenen Studien werden die MR-beschichteten ZVK gegen relevante Interventionsalternativen (Standard-ZVK, extern beschichtete CHSS-ZVK, bei Halton et al.<sup>58</sup> zudem intern und extern beschichtete CHSS-ZVK sowie SPK-beschichtete ZVK) verglichen. Die eingeschlossenen Studien umfassen zwei Lebenszeitmodelle<sup>89, 58</sup> und zwei Klinikaufenthaltsanalysen<sup>153, 86</sup>.

In den Kostenanalysen der Entscheidungsmodelle werden die zentralen Kostenparameter berücksichtigt: Katheter, Diagnostik, Antibiotika und zusätzliche Intensiv- und Normalpflegetage. Die Kohortenstudie von Lorente et al.<sup>86</sup> begrenzt die Kostenanalyse auf die variablen Kostenbestandteile Diagnostik und Antibiotika. Die Effektparameter werden in den Studien benannt: Endpunkte sind QALY in den Lebenszeitanalysen und vermiedene ZVK-assoziierte Blutbahninfektionen in den Klinikaufenthaltsanalysen. Die Outcomes werden in den beiden Lebenszeitmodellen diskontiert (mit einer üblichen Diskontierungsrate von 3 %). Eine Diskontierung der Kosten ist nicht erforderlich, da die Kostenanalyse auch in den Lebenszeitmodellen auf den Klinikaufenthalt begrenzt ist.

Insgesamt entsprechen die eingeschlossenen Modellanalysen weitgehend den Anforderungen an Transparenz und Qualität von gesundheitsökonomischen Modellen. Die Kohortenstudie ist nur eingeschränkt belastbar.

### 6.4.2 Verweildauer und Kosten

Um Qualität und Repräsentativität der eingeschlossenen Entscheidungsmodelle<sup>58, 89, 153</sup> einschätzen zu können, wurde eine umfassende Literaturrecherche zu Folgekosten und -ergebnissen der ZVK-assoziierten Sepsis durchgeführt. Insgesamt wurden 13 Studien identifiziert, die sich mit den Auswirkungen von Blutbahninfektionen auf Verweildauer, Kosten und Mortalität befassen. Die 13 Studien beinhalten zehn relevante Arbeiten zu der zusätzlichen Verweildauer, acht relevante Untersuchungen zu

den zusätzlichen Kosten und zehn relevante Arbeiten zu der attributablen Mortalität der ZVK-assoziierten Sepsis.

In den zehn Studien zu der Zusatzverweildauer wegen ZVK-assoziiierter Sepsis werden Zusatzverweildauern zwischen drei<sup>7, 37</sup> und 24 Pflagetagen<sup>127</sup> auf die Blutbahninfektionen zurückgeführt. Die zusätzlich erforderlichen Intensivpflagetage variieren zwischen 2,4<sup>171</sup> und 20 Pflagetagen<sup>38</sup>. Die Unterschiede in den Verweildauern zwischen Fall- und Kontrollpatienten sind in beinahe allen Studien signifikant.

Ein Studienvergleich zeigt, dass die neueren Studien<sup>7, 10, 67, 171</sup> durchgehend geringere Verweildauern ausweisen als die älteren<sup>38, 127, 137, 138</sup> – Ausnahmen bilden DiGiovine et al.<sup>37</sup> bei den Gesamtpflage- und Pittet et al.<sup>127</sup> bei den Intensivpflagetagen. Die zusätzliche Gesamtpflagedauer durch ZVK-assoziierte Blutbahninfektionen liegt in den neueren Studien bei drei bis zwölf Pflagetagen, in den älteren Studien bei 14 bis 24 Pflagetagen (wenn von DiGiovine et al.<sup>37</sup> abgesehen wird). In den neueren Studien wird die Zusatzverweildauer also deutlich – um ca. zehn Pflagetage – gegenüber den älteren Studien gesenkt.

Shorr et al.<sup>153</sup> berücksichtigt alle älteren Studien<sup>37, 38, 127, 137</sup> bei der Bestimmung der Zusatzverweildauer wegen ZVK-assoziiierter Sepsis. In dem Entscheidungsmodell legt Shorr et al.<sup>153</sup> eine Zusatzverweildauer von insgesamt elf Pflagetagen, davon sechs Intensivpflagetagen, fest und nimmt damit gegenüber der (bis 2003 verfügbaren) Literatur eine konservative Schätzung vor. Marciante et al.<sup>89</sup> präsentiert die Zusatzverweildauer nicht. Halton et al.<sup>58</sup> übernimmt die Verweildauerdaten von Warren et al.<sup>171</sup> (insgesamt 7,5 Pflagetage, davon 2,4 Intensivpflagetage) und nimmt somit eine konservative Schätzung vor; denn damit liegt er auch im Vergleich mit den neueren Studien im unteren Wertebereich.

Wie die Zusatzverweildauer variieren die Zusatzkosten wegen ZVK-bezogener Sepsis erheblich zwischen den Studien. In den acht eingeschlossenen Studien werden Zusatzkosten zwischen 3.100 Euro<sup>137</sup> und 49.500 Euro<sup>38</sup> ausgewiesen. Wie bei den Zusatzverweildauern werden die Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollpatienten auch bei den Zusatzkosten in fast allen Studien signifikant. In den älteren Studien<sup>38, 37, 127, 138</sup> liegen die Zusatzkosten wegen ZVK-assoziiierter Sepsis zwischen 4.400 Euro und 54.400 Euro, in den neueren Arbeiten<sup>10, 67, 171</sup> sind die Zusatzkosten mit 11.300 Euro bis 16.600 Euro deutlich geringer (eine Ausnahme bildet lediglich die ältere Studie von Rello et al.<sup>137</sup> mit Zusatzkosten von 4.400 Euro).

Ungeachtet der deutlichen Unterschiede zwischen älteren und neueren Studien, liegen die unterstellten Zusatzkosten wegen ZVK-bezogener Sepsis in den Modellanalysen von Marciante et al.<sup>89</sup>, Shorr et al.<sup>153</sup> und Halton et al.<sup>58</sup> eng beieinander: Marciante et al.<sup>89</sup> geht von 9.200 Euro je ZVK-bezogener Sepsis aus, Shorr et al.<sup>153</sup> von 9.600 Euro und Halton et al.<sup>58</sup> von 11.300 Euro. Damit nehmen insbesondere Marciante et al.<sup>89</sup> und Shorr et al.<sup>153</sup> konservative Schätzungen vor (gegenüber der bis 2003 verfügbaren Literatur).

### 6.4.3 Attributable Mortalität und QALY

Bei der Mortalität wegen ZVK-assoziiierter Sepsis werden in den zehn identifizierten Studien attributable Mortalitätsraten zwischen 1,8 %<sup>10</sup> und 35 %<sup>38, 127</sup> ausgewiesen. Es bestehen deutliche Unterschiede in der attributablen Mortalität zwischen den eingeschlossenen Studien. Allerdings ist die Mortalitätsdifferenz zwischen Fall- und Kontrollpatienten nur in den beiden Studien von Dimick et al.<sup>38</sup> und Pittet et al.<sup>127</sup> signifikant, alle anderen Studien können keine signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollpatienten nachweisen.

Aus der vorliegenden Studienlage lässt sich die richtige attributable Mortalitätsrate nicht bestimmen. Tatsächlich ist nicht gesichert, ob die Mortalität durch MR-beschichtete Katheter überhaupt gesenkt werden kann. Die deutlichen Differenzen in der attributablen Mortalität zwischen den Studien lassen sich nur teilweise durch Kontextunterschiede in der Patientenpopulation, den Bakterienstämmen und dem therapeutischen Infektionsmanagement erklären, mindestens ebenso relevant ist die beschränkte methodische Qualität vieler Studien<sup>28</sup>. Die Fallzahlen in den eingeschlossenen Studien sind teilweise zu gering, um belastbare Ergebnisse zu realisieren. Dies gilt u. a. auch für die Studie von Dimick et al.<sup>38</sup>, die signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit versus ohne ZVK-assoziierte Sepsis zeigt, aber nur auf neun Fallpatienten (und 251 Patienten ohne ZVK-assoziierte Sepsis) basiert. Demgegenüber wird in der größten Kohortenstudie<sup>10</sup> die geringste (und deutlich nicht signifikante) attributable Mortali-

tät (1,8 %) aller eingeschlossenen Studien ausgewiesen – was die Tendenz unterstreicht, dass die Mortalität durch MR-beschichtete ZVK eventuell gar nicht beeinflusst wird.

Von den vier gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien der MR-beschichteten ZVK wird Mortalität nur in den beiden Lebenszeitmodellen von Marciante et al.<sup>89</sup> und Halton et al.<sup>58</sup> berücksichtigt. Bei der attributablen Mortalität sind die Unterschiede zwischen den Entscheidungsmodellen deutlich größer als bei Verweildauer und Zusatzkosten. Marciante et al.<sup>89</sup> unterstellt eine attributable Mortalitätsrate von 14 %, Halton et al.<sup>58</sup> rekurriert auf die Studie von Blot et al.<sup>10</sup>, die in dem älteren Entscheidungsmodell von Marciante et al.<sup>89</sup> noch nicht bekannt war, und geht von 1 % attributable Mortalität aus. Damit wird berücksichtigt, dass bisher kein eindeutiger Nachweis der attributablen Mortalität geführt wurde. Es handelt sich um eine konservative Schätzung. Die unterschiedlichen Annahmen über die attributable Mortalität haben Auswirkungen auf die ausgewiesenen QALY-Gewinne in den beiden Entscheidungsmodellen.

#### 6.4.4 Kosteneffektivität

Aus den Kosten und Outcomes werden in den eingeschlossenen Studien Kosten-Effektivitäts-Relationen abgeleitet. Dabei zeigt sich über alle Studien, dass MR-beschichtete ZVK zu Kosteneinsparungen führen. Die Einsparungen (gegenüber dem Standardkatheter) liegen zwischen 103 Euro pro Patient<sup>58</sup> und 246 Euro pro Patient<sup>153</sup>. Marciante et al.<sup>89</sup> zeigt außerdem, dass die Kosteneinsparungen zunehmen, je länger ein ZVK gelegt wird (weil das Infektionsrisiko mit längerer Katheterisierung ansteigt und damit ein größeres Potenzial für Kosteneinsparungen durch MR-beschichtete Katheter besteht): Bei acht Kathetertagen werden pro angelegtem ZVK durchschnittlich 59 Euro pro Patient eingespart, bei 15 Kathetertagen 229 Euro und bei 22 Kathetertagen 258 Euro. Unter acht Kathetertagen bestehen keine Unterschiede in den ZVK-bezogenen Infektionsrisiken und Kosten (gegenüber dem Standard-ZVK).

Gleichzeitig weisen die Studien Effektivitätssteigerungen durch MR-beschichtete Katheter (gegenüber Standardkathetern, aber auch gegenüber den anderen antimikrobiellen Kathetern) nach. Blutbahninfektionen nehmen ab und in den beiden Lebenszeitanalysen von Marciante et al.<sup>89</sup> und Halton et al.<sup>58</sup> werden zudem gewonnene QALY ausgewiesen. In dem neueren Modell von Halton et al.<sup>58</sup> liegen die QALY-Gewinne bei 1,6 QALY pro 1.000 Patienten und sind damit geringer als in der älteren Studie von Marciante et al.<sup>89</sup>. Bei Marciante et al.<sup>89</sup> werden neun QALY pro 1.000 Patienten (bei acht Kathetertagen) bis 34 QALY pro 1.000 Patienten (bei 22 Kathetertagen) realisiert. Die Unterschiede in den QALY-Gewinnen leiten sich insbesondere aus den Annahmen über die attributable Mortalität ab (14 % bei Marciante et al.<sup>89</sup> gegenüber 1 % bei Halton et al.<sup>58</sup>). Angesichts der heterogenen Studienergebnisse zu der attributablen Mortalität von ZVK-assoziierten Blutbahninfektionen scheinen die Annahmen von Marciante et al.<sup>89</sup> deutlich überzogen und die ausgewiesenen QALY-Gewinne nicht belastbar.

Die MR-beschichteten Katheter erweisen sich als dominant gegenüber Standardkathetern (sie führen zu Kosteneinsparungen und steigern gleichzeitig die Effektivität). Die Ergebnisse bleiben in Sensitivitätsanalysen stabil. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die eingeschlossenen Entscheidungsmodelle konservative Annahmen bezüglich Verweildauer und Kosten machen. Dies gilt insbesondere für das Entscheidungsmodell von Halton et al.<sup>58</sup>, das die neuere Literatur berücksichtigt (und damit auch konservative Annahmen bezüglich Mortalität macht).

## 7 Ethische, soziale und juristische Bewertung

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wird nach Publikationen gesucht, die sich explizit mit ethischen, sozialen oder juristischen Aspekten im Zusammenhang mit dem Einsatz MR-beschichteter ZVK auseinandersetzen. Ergänzend werden die für die medizinische Bewertung der Technologie einbezogenen RCT daraufhin überprüft, ob sie Informationen zu allergischen Reaktionen enthalten.

### 7.1 Ergebnisse der zweiten Durchsicht

Auf der Basis der Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche werden keine Publikationen identifiziert, die sich explizit mit ethischen, sozialen oder juristischen Aspekten im Zusammenhang mit der Verwendung MR-beschichteter ZVK auseinandersetzen.

Zur Abschätzung der Häufigkeit und des Schweregrades allergischer Reaktionen werden die RCT herangezogen, die für die Bewertung der medizinischen Wirksamkeit verwendet werden (vgl. Tabelle 35).

**Tabelle 35: In die ethische Bewertung einbezogene RCT**

Studien	Studienpopulation	MR-beschichtete ZVK verglichen mit ...
Chatzinikolaou et al. <sup>19</sup>	Großteil intensivmedizinisch betreut	...herkömmlichen ZVK
Darouiche et al. <sup>33</sup>	Keine Angaben	...getunnelten ZVK
Darouiche et al. <sup>31</sup>	Teilweise intensivmedizinisch betreut	...antimikrobiell beschichteten ZVK
Fraenkel et al. <sup>44</sup>	Intensivmedizinisch betreut	...antimikrobiell beschichteten ZVK
Hanna et al. <sup>61, 59</sup>	Keine Angaben	...herkömmlichen ZVK
León et al. <sup>81</sup>	Intensivmedizinisch betreut	...herkömmlichen ZVK
Marik et al. <sup>90</sup>	Intensivmedizinisch betreut	...herkömmlichen und antimikrobiell beschichteten ZVK
Raad et al. <sup>129</sup>	Keine Angaben	...herkömmlichen ZVK

MR = Minocyclin/Rifampicin. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

### 7.2 Nebenwirkungen

Insgesamt machen zwei Publikationen aus den acht RCT Angaben zu patientenseitigen Risiken und Nebenwirkungen. In den beiden RCT der Arbeitsgruppen um Darouiche<sup>31, 33</sup> wird berichtet, dass bei Personen in den Interventionsgruppen, die MR-beschichtete ZVK erhalten haben, keine allergischen Reaktionen aufgetreten sind. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bis auf Marik et al.<sup>90</sup>, alle das Bestehen von Allergien gegen Minocyclin oder Rifampicin als Ausschlusskriterium verwenden. Inwieweit eine derartige Überprüfung auch im Rahmen einer routinemäßigen Anwendung von MR-beschichteten ZVK umgesetzt würde, lässt sich nicht abschätzen.

### 7.3 Erregerspektrum

Bezogen auf die Kolonisation der ZVK finden sich in einigen RCT Hinweise auf eine Veränderung des Erregerspektrums. In einem RCT tritt bei MR-beschichteten ZVK signifikant häufiger eine Besiedlung mit *Candida*-Spezies auf als bei herkömmlichen ZVK der Kontrollgruppe<sup>81</sup>. In drei weiteren RCT<sup>31, 44, 129</sup> gibt es eine leichte aber statistisch nicht signifikante Zunahme der Besiedlung mit einer *Candida*-Spezies bei MR-beschichteten ZVK.

Von klinischer Relevanz sind die Mikroorganismen, die die ZVK besiedeln, als Erreger ZVK-bezogener Blutbahninfektionen. In der folgenden Tabelle 36 sind alle identifizierten Erreger von ZVK-bezogenen Blutbahninfektionen in den RCT, die entsprechende Angaben machen, zusammengefasst<sup>19, 31, 61, 81, 129, 33, 44</sup>.

**Tabelle 36: Spektrum der Erreger bei ZVK-assoziiierter Blutbahninfektion in den RCT – mehrere Erreger möglich (eigene Darstellung nach Chatzinikolaou et al.<sup>19</sup>, Darouiche et al.<sup>31</sup>, Hanna et al.<sup>61</sup>, León et al.<sup>81</sup>, Raad et al.<sup>129</sup>, Darouiche et al.<sup>33</sup>, Fraenkel et al.<sup>44</sup>)**

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<b>Grampositiv</b>		
Koagulasenegative Staphylokokken	2	32
Staphylococcus aureus (gesamt)	–	8
– Darunter MRSA	–	2
Enterococcus Spezies	3	5 (davon 1x VR)
Andere grampositive Kokken	–	3
<b>Gramnegativ</b>		
Enterobacteriaceae	7	6
Davon Klebsiella Spezies	3	2
Citrobacter Spezies	1	–
Serratia Spezies	2	1
Enterobacter Spezies	1	3
Pseudomonas	1	4
Stenotrophomonas	1	1
Andere gramnegative Erreger	–	3
<b>Hefen</b>		
Candida albicans	1	2
Andere Hefen	2	3

MRSA = Methicillin-resistente Staphylococcus aureus. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. VR = Vankomyin-resistent. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

Insgesamt wird deutlich, dass in den Kontrollgruppen mehr Erreger gefunden werden. Die MR-beschichteten ZVK scheinen insbesondere gegenüber koagulasenegativen Staphylokokken aber auch gegenüber Staphylococcus aureus einen wirksamen Schutz vor Blutbahninfektionen zu bieten. Dagegen lassen sich in Bezug auf gramnegative Bakterien und Hefen zwar teilweise protektive Wirkungen vermuten, die aber aufgrund der geringen Fallzahl vorsichtig interpretiert werden müssen.

Grundsätzlich lässt sich für MR-beschichtete ZVK festhalten, dass bei der Besiedlung der ZVK Candida-Spezies zwar häufiger nachgewiesen werden als bei den Kontroll-ZVK, diese Zunahme sich aber bei den ZVK-bezogenen Blutbahninfektionen nicht widerspiegelt.

## 7.4 Resistenzen

In vier der für die medizinische Bewertung berücksichtigten Studien wird untersucht, ob sich unter dem Einsatz der MR-beschichteten Katheter Resistenzen der Mikroorganismen, speziell von Staphylokokken, gegen Minocyclin und Rifampicin entwickelt haben<sup>19, 33, 61, 129</sup>. Dazu werden

- in allen vier Studien<sup>19, 33, 61, 129</sup> die MHK gegen isolierte Mikroorganismen bestimmt sowie
- in zwei Studien<sup>19, 129</sup> die Hemmzonen im mikrobiellen Wachstum bestimmt, die Segmente MR-beschichteter Katheter erzeugen, wenn sie gegenüber den von den besiedelten Kathetern isolierten Mikroorganismen eingesetzt wurden.

Hanna et al.<sup>61</sup> bestimmen zusätzlich die MHK von Minocyclin und Rifampicin von *S. epidermidis* bei Hautabstrichen vor Katheterinsertion und nach Katheterentfernung im Insertionsbereich, um den Einfluss der Katheterbeschichtung auf die Antibiotikaresistenz der Erreger zu untersuchen.

Die MHK ist die geringste Antibiotikumkonzentration, die das Wachstum von Mikroorganismen in der Kultur gerade noch verhindert. Eine Erhöhung der MHK bei einem mit Minocyclin und Rifampicin in Kontakt gekommenem Erreger im Vergleich zu Erregern ohne diesen Kontakt kann darauf hinweisen, dass der untersuchte Mikroorganismus gegen das Antibiotikum eine Resistenz entwickelt hat.

In den vorliegenden Studien wurden die MHK-Bestimmungen für Minocyclin und Rifampicin gegen die die ZVK besiedelnden Mikroorganismen untersucht. Das waren vorwiegend Staphylokokken (meist koagulasenegative), in zwei Studien auch gramnegative Keime bzw. Enterokokken.



Die Ergebnisse werden teils in Form der Spannbreite der MHK, teils in Form der höchsten ermittelten MHK angegeben, sodass Vergleiche nur bedingt möglich sind. Die MHK gegen koagulasenegative Staphylokokken allgemein<sup>33</sup> bzw. *S. epidermidis*<sup>19, 61</sup> liegen mit Werten zwischen weniger als 0,03 bis 1 Mikrogramm pro Milliliter für Minocyclin und weniger als 0,03 bis 128 Mikrogramm pro Milliliter für Rifampicin bei MR-beschichteten Kathetern. Bei den nicht oder mit CHSS beschichteten Kathetern betragen die MHK weniger als 0,03 bis 128 Mikrogramm pro Milliliter für Minocyclin und weniger als 0,03 bis 128 für Rifampicin. Damit liegen sie in einer vergleichbaren Größenordnung mit einer Tendenz zu höheren Werten bei den Kontrollkathetern.

Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass in den Studien eher eine kleine Anzahl von Erregerstämmen auf eine Resistenzentwicklung untersucht wurde.

## 7.5 Diskussion

Mit der Verwendung MR-beschichteter ZVK zur Prävention von Blutbahninfektionen als ergänzende Maßnahme zur Einhaltung von Hygieneregeln stellen sich aus ethischer Perspektive Fragen zur Patientensicherheit und zur Resistenzentwicklung. Allerdings zeigt sich, dass diese Problematik in den acht RCT allenfalls ansatzweise thematisiert wird (vgl. Abschnitt 7.2 bis Abschnitt 7.4). Dabei spiegelt sich in den Diskussionen der aktuelleren Übersichtsarbeiten, dass hinsichtlich dieser Aspekte weiterhin Klärungsbedarf besteht, insbesondere zur Verlagerung des Erregerspektrums und der Entwicklung von Resistenzen.

Offene Fragen bestehen zudem bezüglich allergischer Reaktionen. Aus den acht RCT, von denen nur zwei<sup>31, 33</sup> explizit auf das Thema eingehen, liegen keine Hinweise auf allergische Reaktionen vor. Allerdings weisen Ramritu et al.<sup>134</sup>, darauf hin, dass RCT ein ungeeignetes Instrument sind, um seltene Ereignisse, wie allergische Reaktionen oder anaphylaktische Schocks, zu quantifizieren, eine Surveillance sei eher geeignet.

Eine in den RCT und den aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten nicht thematisierte Nebenwirkung ist der ZVK-Verschluss. In der kanadischen Kohortenstudie von Wright et al.<sup>174</sup> finden sich Hinweise, dass bei MR-beschichteten ZVK häufiger ZVK-Verschlüsse auftraten als bei den historischen Kontrollen, die herkömmliche ZVK erhielten. Während es bei Wright et al.<sup>174</sup> bei 45,1 % der MR-beschichteten ZVK zu Verschlüssen kam, berichten die RCT von maximal 2,3 % ZVK-Verschlüssen in der Interventionsgruppe. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich bei Wright et al.<sup>174</sup> um eine kleine Kohortenstudie handelt und eine systematische Erfassung der ZVK-Verschlüsse erst gegen Ende des Studienzeitraums stattfand. Die Autoren sehen eine mögliche Ursache für die Verschlüsse darin, dass sie vor der Insertion der MR-beschichteten ZVK nicht die vom Hersteller empfohlene Heparinspülung vorgenommen haben.

In der Fachdiskussion wird eine mögliche Verschiebung des Erregerspektrums befürchtet, die dazu führt, dass MR-beschichtete ZVK im Vergleich zu andern ZVK zwar seltener durch Staphylokokken, dafür aber häufiger durch eine *Candida*-Spezies besiedelt werden<sup>18, 43, 54, 170</sup>. Auch die Kohortenstudie von Wright et al.<sup>174</sup> zeigt diese Entwicklung. Allerdings zeigen die RCT, die qualitativ höherwertiger einzustufen sind als die Studie von Wright et al.<sup>174</sup>, Folgendes: In den Interventionsgruppen sind die MR-beschichteten ZVK in etwas höherem Maß von der Besiedlung durch Hefen betroffen, allerdings zeigen sich in Bezug auf das klinisch relevante Outcome „ZVK-bezogene Blutbahninfektion“ keine Hinweise auf eine stärkere Beteiligung von Hefen.

Angesichts der Bemühungen, weiteren Resistenzentwicklungen vorzubeugen, sind Hinweise auf Resistenzen in Verbindung mit dem Einsatz MR-beschichteter ZVK von besonderer Relevanz. Diese Problematik thematisieren fünf der sieben aktuelleren Übersichtsarbeiten<sup>18, 43, 54, 134, 170</sup>. Dabei kommen sie zu der Schlussfolgerung, dass die Resistenzproblematik noch nicht eindeutig geklärt ist. Wie oben dargestellt, untersucht die Hälfte der RCT<sup>19, 33, 61, 129</sup>, ob sich Resistenzen der Mikroorganismen gegen Minocyclin und Rifampicin herausbilden. Dabei zeigen sich keine Hinweise auf Resistenzentwicklung, wobei zu berücksichtigen ist, dass eine eher kleine Anzahl an Erregerstämmen auf eine Resistenzentwicklung hin untersucht wurde. Hingegen beobachteten Wright et al.<sup>174</sup> gegen Ende der Studienphase eine höhere Resistenzrate von *S. epidermidis* gegen Rifampicin. Im Abschnitt 2.3 wird zudem dargestellt, dass sich in drei In-vitro-Studien ebenfalls Hinweise auf eine Resistenzentwicklung fanden. Daher scheint eine abschließende Beurteilung zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Für eine

weitere Klärung der Problematik sind weniger weitere RCT als vielmehr Monitoring und Surveillance von Resistenzen vor und nach der Einführung MR-beschichteter ZVK sinnvoll, wie sie beispielsweise auch von Casey et al.<sup>18</sup> und Ramritu et al.<sup>134</sup> gefordert werden. Ein derartiges Vorgehen wird auch im Rahmen der DART für die Einführung neuer Technologien empfohlen.

## 8 Schlussfolgerungen

Die medizinische Bewertung der Intervention „MR-beschichtete ZVK zur Prävention von Blutbahninfektionen“ zeigt, dass bei vergleichbarer Einhaltung von Hygienestandards in Populationen mit erhöhtem bzw. stark erhöhtem Risiko für ZVK-bezogene Blutbahninfektionen protektive Effekte zu erwarten sind. MR-beschichtete Katheter können die Infektionsrate im Vergleich zu herkömmlichen, aber auch im Vergleich zu anderen antimikrobiell beschichteten, ZVK senken. Dies schlägt sich auch in gesundheitsökonomischen Modellen nieder. Auf der Basis konservativer Annahmen können durch die Verwendung MR-beschichteter ZVK Kosteneinsparungen von 103 bis 246 Euro pro Patient erreicht werden.

Dennoch kann der Einsatz der Technologie „MR-beschichteter ZVK“ nicht uneingeschränkt empfohlen werden. Die RCT zur medizinischen Wirksamkeit MR-beschichteter ZVK weisen eine heterogene methodische Qualität auf und umfassen eher kleine Stichproben. Bezogen auf intensivmedizinisch betreute Patienten liegt lediglich ein RCT mit guter methodischer Qualität vor, das ausschließlich diese Zielgruppe einbezieht. Zwar kann hier im Vergleich zu herkömmlichen ZVK eine deutliche Reduktion der Rate ZVK-bezogener Blutbahninfektionen erreicht werden, allerdings sind die Effekte nicht statistisch signifikant. Auffallend ist, dass seit 2002 kein weiteres RCT zur medizinischen Wirksamkeit MR-beschichteter ZVK durchgeführt wurde, dass alle bislang vorliegenden RCT mit Unterstützung der Herstellerfirma entstanden und fünf der acht RCT aus demselben Autorenkollektiv stammen. Auch die große Zahl der systematischen Übersichtsarbeiten deutet darauf hin, dass noch Unklarheiten bestehen. Insbesondere das Risiko von Resistenzentwicklungen ist zu klären.

Zur einwandfreien Klärung der medizinischen Wirksamkeit ist ein größeres herstellerunabhängiges RCT erforderlich. Zudem sollten offene Fragen in Bezug auf eher seltene Ereignisse, wie allergische Reaktionen und Resistenzentwicklung, auf der Basis einer Surveillance geklärt werden.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Ackermann G. Rifampicin. In: Ackermann G (Ed). Antibiotika und Antimykotika. Substanzen, Krankheitsbilder, Erregerspezifische Therapie. 3., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart, 2009, 143-146.
2. Aitken LM, Williams G, Harvey M, Blot S, Kleinpell R, Labeau S, Marshall A, Ray-Barruel G, Moloney-Harmon PA, Robson W, Johnson AP, Lan PN, Ahrens T. Nursing considerations to complement the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Critical care medicine* 2011; 39(7): 1800-1818.
3. AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, ÄZQ – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Das Leitlinien-Manual. *Z.ärztl.Fortbild.Qual.sich. (ZaeFQ)* 2001; (95 (Suppl. I): 1-84.
4. Bach A. Infektionen durch zentralvenöse Katheter – Schwerpunkt Prävention. *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung* 2002; 9(1): 12-13.
5. Bach A. Efficacy of antibiotic-coated central venous catheters. *Critical care medicine* 1999; 27(N6): 1217.
6. Bach A, Raad I. Efficacy of antibiotic-coated central venous catheters [1] (multiple letters). *Critical care medicine* 1999; 27(6).
7. Barnett AG, Beyersmann J, Allignol A, Rosenthal VD, Graves N, Wolkewitz M. The time-dependent bias and its effect on extra length of stay due to nosocomial infection. *Value. Health* 2011; 14(2): 381-386.
8. Barnett AG, Graves N, Rosenthal VD, Salomao R, Rangel-Frausto MS. Excess length of stay due to central line-associated bloodstream infection in intensive care units in Argentina, Brazil, and Mexico 1. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 2010; 31(11): 1106-1114.
9. Bishop L, Douherty L, Bodenham A, Mansi J, Crowe P, Kibbeler C, Shannon M, Treleaven J. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *International Journal of Laboratory Hematology* 2007; 29(4): 261-278.
10. Blot SI, Depuydt P, Annemans L, Benoit D, Hoste E, de Waele JJ, Decruyenaere J, Vogelaers D, Colardyn F, Vandewoude KH. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin.Infect.Dis.* 2005; 41(11): 1591-1598.
11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. 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* 1992; 101(6): 1644-1655.
12. Bougle C, Leroyer R. Anti-infective coated central venous catheters: technical aspects and clinical studies. *Journal de Pharmacie Clinique (France)* 2003; 22(3): 159-167.
13. Brunkhorst FM. Epidemiologie, Ökonomie und Praxis – Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet). *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006; 41: 43-44.
14. Bullano MF, Petrolati JM, La Rosa LA, Gibson GA. Economic assessment of central venous catheters bonded with minocycline and rifampin. *ASHP Midyear Clinical Meeting* 1999; 34([Dec]): 486.
15. Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung LuV, Bundesministerium für Bildung und Forschung. DART: Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. [www.bmg.bund.de](http://www.bmg.bund.de) (10/2011).
16. Byers K, Adal K, Anglim A, Farr B. Case fatality rate for catheter-related bloodstream infections (CRBSI): a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16([Suppl. 2]): 23.
17. Carlson RW, Patterson T. A pioneer approach to preventing central venous catheter infections. *Critical care medicine* 2010; 38(11): 2255-2257.
18. Casey AL, Mermel LA, Nightingale P, Elliott TS. Antimicrobial central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases* 2008; 8(12): 763-776.

19. Chatzinikolaou I, Finkel K, Hanna H, Boktour M, Foringer J, Ho T, Raad I. Antibiotic-coated hemodialysis catheters for the prevention of vascular catheter-related infections: a prospective, randomized study. *The American journal of medicine* 2003; 115(5): 352-357.
20. Chatzinikolaou I, Hanna H, Graviss L, Chaiban G, Perego C, Arbuckle R, Champlin R, Darouiche R, Samonis G, Raad I. Clinical experience with minocycline and rifampin-impregnated central venous catheters in bone marrow transplantation recipients: efficacy and low risk of developing staphylococcal resistance. *Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 2003; 24(12): 961-963.
21. Chelliah A, Heydon KH, Zaoutis TE, Rettig SL, Dominguez TE, Lin R, Patil S, Feudtner C, St John KH, Bell LM, Coffin SE. Observational trial of antibiotic-coated central venous catheters in critically ill pediatric patients. *The Pediatric infectious disease journal* 2007; 26(9): 816-820.
22. Chemaly RF, Sharma PS, Youssef S, Gerber D, Hwu P, Hanmod SS, Jiang Y, Hachem RY, Raad II. The efficacy of catheters coated with minocycline and rifampin in the prevention of catheter-related bacteremia in cancer patients receiving high-dose interleukin-2. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2010; 14(7): 548-552.
23. Chugh TD, Khan ZU. Intravascular device-related infections: Antimicrobial catheters as a strategy for prevention. *Journal of Hospital Infection* 2001; 49(1): 1-3.
24. Collignon PJ. Intravascular catheter associated sepsis: a common problem. *The Australian Study on Intravascular Catheter Associated Sepsis. Med J Aust* 1994; 161(6): 374-378.
25. Cook incorporated. Cook Spectrum, Minocyclin/Rifampin impregnated Catheters, Sets and Full Spectrum Trays. [www.cookmedical.com](http://www.cookmedical.com) (26.10.2011).
26. Cook incorporated. Process + Spectrum Catheters, Quick Reference Guide. [www.cookmedical.com](http://www.cookmedical.com) (26.10.2011).
27. Cos P, Tote K, Horemans T, Maes L. Biofilms: An Extra Hurdle for Effective Antimicrobial Therapy. *Current pharmaceutical design* 2010; 16(N20): 2279-2295.
28. Crnich CJ. Estimating excess length of stay due to central line-associated bloodstream infection: separating the wheat from the chaff. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2010; 31(11): 1115-1117.
29. Darouiche R, Raad I. Antiinfective efficacy of central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin VS chlorhexidine gluconate and silver sulfadiazine: A prospective, randomized, multicenter clinical trial. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1998; 19([N9]): 8.
30. Darouiche R, Raad I, Heard S, Gabrielli A, Thornby J, Wenker O, Dupuis J, Robertson C, Wall M, Bjornson S. Comparative efficacy of central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin vs catheters impregnated with chlorhexidine gluconate and silver sulfadiazine: a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *Critical care medicine* 1998; 26(Suppl.): 128.
31. Darouiche RO, Berger DH, Khardori N, Robertson CS, Wall MJ, Metzler MH, Shah S, Mansouri MD, Cerra-Stewart C, Versalovic J, Reardon MJ, Raad II. Comparison of antimicrobial impregnation with tunneling of long-term central venous catheters: a randomized controlled trial. *Annals of surgery* 2005; 242(2): 193-200.
32. Darouiche RO, Raad II, Heard SO, Thornby JI, Wenker OC, Gabrielli A, Berg J, Khardori N, Hanna H, Hachem R, Harris RL, Mayhall G. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *N Engl J Med* 1999; 340(1): 1-8.
33. de Jonge RCJ, Polderman KH, Gemke RJJ. Central venous catheter use in the pediatric patient: Mechanical and infectious complications. *Pediatric Critical Care Medicine* 2005; 6(3): 329-339.
34. DGAI und BDA – Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Berufsverband Deutscher Anästhesisten. Ärztliche Kernkompetenz und Delegation in der Intensivmedizin: Entschließung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten. [www.dgai.de](http://www.dgai.de) (08.11.2011).
35. Dietrich ES, Daschner FD. Zentrale Venenkatheter: State of the Art. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 1999; 36(4): 332-334.

36. Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(3): 976-981.
37. Dimick JB, Pelz RK, Consunji R, Swoboda SM, Hendrix CW, Lipsett PA. Increased resource use associated with catheter-related bloodstream infection in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001; 136(2): 229-234.
38. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clinical microbiology reviews* 2002; 15(2): 167-193.
39. Doshi RK, Patel G, MacKay R, Wallach F. Healthcare-associated infections: Epidemiology, prevention, and therapy. *Mount Sinai Journal of Medicine* 2009; 76(1): 84-94.
40. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrell G, Dudeck MA, Pollock DA, Horan TC. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control* 2009; 37(10): 783-805.
41. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33(4): 606-618.
42. Falagas ME, Fragoulis K, Bliziotis IA, Chatzinikolaou I. Rifampicin-impregnated central venous catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2007; 59(3): 359-369.
43. Fraenkel D, Rickard C, Thomas P, Faoagali J, George N, Ware R. A prospective, randomized trial of rifampicin-minocycline-coated and silver-platinum-carbon-impregnated central venous catheters. *Critical care medicine* 2006; 34(3): 668-675.
44. Frank U, Chojnacki T, Dettenkofer M, Daschner FD. Cost-effectiveness of an antiseptic impregnated central venous catheter in the ICU. *Intensive care medicine* 2003; 29(1): 139.
45. Gastmeier P. Imprägnierte Gefäßkatheter: Studienqualität und Präventionspotential. *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung* 2004; 11(1): 76-78.
46. Gastmeier P. Zur Entwicklung nosokomialer Infektionen im Krankenhaus-Surveillance-System (KISS). *Epidemiologisches Bulletin* 2011; (5): 35-37.
47. Gastmeier P, Daschner F, Rüdén H. Reduktion nosokomialer Infektionen durch Surveillance: Nationale Referenzdaten durch das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. *Dtsch Arztebl Int.* 2005; 102(30): A2098-A2100.
48. Gastmeier P, Weist K, Ruden H. Catheter-associated primary bloodstream infections: epidemiology and preventive methods. *Infection* 1999; 27 Suppl. 1: S1-S6.
49. Gastmeier P, Zuschneid I, Geffers C. Antimicrobially impregnated catheters: An overview of randomized controlled trials. *J Vasc.Access.* 2003; 4(3): 102-110.
50. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108(6): 87-93.
51. Geffers C, Gastmeier P, Rüdén H: Nosokomiale Infektionen. Berlin, 2002.
52. Gilbert RE, Harden M. Effectiveness of impregnated central venous catheters for catheter related blood stream infection: A systematic review. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2008; 21(3): 235-245.
53. Graf J, Brunkhorst FM, Reinhart K. Sepsis – Langzeitfolgen und ökonomische Bedeutung. *Ärzteblatt Thüringen* 2007; 18(7): 423-426.
54. Graves N, Birrell FA, Whitby M. Modeling the economic losses from pressure ulcers among hospitalized patients in Australia. *Wound.Repair Regen.* 2005; 13(5): 462-467.
55. Grubbauer HM. Antimicrobial-bonded catheters: Important aspects. *Critical care medicine* 1999; 27(6): 1050-1051.

56. Halton KA, Cook DA, Whitby M, Paterson DL, Graves N. Cost effectiveness of antimicrobial catheters in the intensive care unit: addressing uncertainty in the decision. *Critical care (London, England)* 2009; 13(2): 35.
57. Halton KA, Cook D, Paterson DL, Safdar N, Graves N. Cost-effectiveness of a central venous catheter care bundle. *PLoS ONE* 2010; 5(9): 1-11.
58. Hanna H. Erratum: Long-term silicone central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin decrease rates of catheter-related bloodstream infection in cancer patients: A prospective randomized clinical trial. (August 1, 2004). *Journal of clinical oncology* 2005; 23(15): 3652.
59. Hanna H, Benjamin R, Chatzinikolaou I, Alakech B, Richardson D, Mansfield P, Dvorak T, Munsell MF, Darouiche R, Kantarjian H, Raad I. Long-term silicone central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin decrease rates of catheter-related bloodstream infection in cancer patients: a prospective randomized clinical trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004; 22(15): 3163-3171.
60. Hanna HA, Raad II, Hackett B, Wallace SK, Price KJ, Coyle DE, Parmley CL, Anderson Catheter Study Group MD. Antibiotic-impregnated catheters associated with significant decrease in nosocomial and multidrug-resistant bacteremias in critically ill patients. *Chest* 2003; 124(3): 1030-1038.
61. Hayes, Inc. Antimicrobial central venous catheters (Structured abstract). Hayes, Inc 2009.
62. Heard SO. Catheter-related infection: Diagnosis, prevention and treatment. *Annals of the Academy of Medicine Singapore* 2001; 30(4): 419-429.
63. Heiselman D. Nosocomial bloodstream infections in the critically ill. *JAMA* 1994; 272(23): 1819-1820.
64. Hibbeler B. Hygiene in Krankenhäusern: Der Faktor Mensch. Mit den Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts liegen bereits fundierte Handlungsanleitungen zur Hygiene vor. Doch offenbar werden diese noch nicht überall umgesetzt. *Deutsches Ärzteblatt* 2011; 108(5): 217-218.
65. Higuera F, Rangel-Frausto MS, Rosenthal VD, Soto JM, Castanon J, Franco G, Tabal-Galan N, Ruiz J, Duarte P, Graves N. Attributable cost and length of stay for patients with central venous catheter-associated bloodstream infection in Mexico City intensive care units: a prospective, matched analysis. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2007; 28(1): 31-35.
66. Hillert R. Tetracycline und Glycylcycline 790. In: Ackermann G (Ed). *Antibiotika und Antimykotika. Substanzen, Krankheitsbilder, Erregerspezifische Therapie.* 3., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart, 2009, 122-127.
67. Hoboth-Zimmermann C, Mallmann V. Prävention Gefäßskatheterassoziierter Infektionen durch Antimikrobielle Katheter. *Krankenhausthygiene und Infektionsverhütung* 2009; 31(2): 36-39.
68. Hockenhull JC, Dwan K, Boland A, Smith G, Bagust A, Duendar Y, Gamble C, McLeod C, Walley T, Dickson R. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of central venous catheters treated with anti-infective agents in preventing bloodstream infections: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2008; 12(12): 1-154.
69. Hockenhull JC, Dwan KM, Smith GW, Gamble CL, Boland A, Walley TJ, Dickson RC. The clinical effectiveness of central venous catheters treated with anti-infective agents in preventing catheter-related bloodstream infections: A systematic review. *Critical care medicine* 2009; 37(2): 702-712.
70. Hof H, Dörries R: *Medizinische Mikrobiologie*, 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart, 2009.
71. Immergluck LC, Hayani KC, Starosta D, Kecskes SA. Use of antibiotic-coated central venous catheters in critically ill children. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31([1]): 241.

72. Jauch KW, Schregel W, Stanga Z, Bischoff SC, Brass P, Hartl W, Muehlebach S, Pscheidl E, Thul P, Volk O, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Access technique and its problems in parenteral nutrition – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 9. Technik und Probleme der Zugänge in der parenteralen Ernährung – Leitlinie Parenterale Ernährung, Kapitel 9. GMS German Medical Science 2009; 7: 19.
73. Kamal GD, Pfaller MA, Rempe LE, Jebson PJ. Reduced intravascular catheter infection by antibiotic bonding. A prospective, randomized, controlled trial. JAMA 1991; 265(18): 2364-2368.
74. Köck R, Mellmann A, Schaumburg F, Friedrich AW, Kipp F, Becker K. Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus in Deutschland: Epidemiologie. Dtsch Arztebl 2011; 108(45): 761-767.
75. Kohnen W, Jansen B. Polymer materials for the prevention of catheter-related infections. Zentralblatt für Bakteriologie 1995; 283(No. 2, December,): 175-223.
76. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). Prävention Gefäßkatheterassoziierter Infektionen: Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2002; 45(11): 907-924.
77. Kresken M, Hafner D, Schmitz F-J, Wichelhaus T. PEG-Resistenzstudie. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. www.p-e-g.org/ag\_resistenz/main.htm (19.12.2011).
78. Lai NM, Chaiyakunapruk N, Lai NA, O'Riordan E, Pau WSC, Saint S. Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter related infections in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3).
79. Leon C, Ruiz-Santana S, Rello J, de la Torre MV, Valles J, Alvarez-Lerma F, Sierra R, Saavedra P, Alvarez-Salgado F, Cabana Study Group. Benefits of minocycline and rifampin-impregnated central venous catheters. A prospective, randomized, double-blind, controlled, multicenter trial. Intensive care medicine 2004; 30(10): 1891-1899.
80. Leonidou L, Gogos CA. Catheter-related bloodstream infections: catheter management according to pathogen. Int.J Antimicrob.Agents 2010; 36 Suppl. 2: S26-S32.
81. Leseche G. Bacteriemies induites par les catheters veineux centraux: Interet d'une impregnation antiseptique ou antibiotique. Bacteriaemia induced by central venous catheters: Value of antiseptic or antibiotic impregnation. Sang Thrombose Vaisseaux 1997; 9(8): 517.
82. Lorente L, Lecuona M, Jose Ramos M, Jimenez A, Mora ML, Sierra A. The use of rifampicin-miconazole – Impregnated catheters reduces the incidence of femoral and jugular catheter-related bacteremia. Infection Control and Hospital Epidemiology 2008; 29 (Suppl. 1): 1171-1175.
83. Lorente L, Lecuona M, Ramos MJ, Jimenez A, Mora ML, Sierra A. The use of rifampicin-miconazole-impregnated catheters reduces the incidence of femoral and jugular catheter-related bacteremia. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2008; 47(9): 1171-1175.
84. Lorente L, Lecuona M, Ramos MJ, Jimenez A, Mora ML, Sierra A. Lower associated costs using rifampicin-miconazole-impregnated catheters compared with standard catheters. American journal of infection control 2011; 39(10):895-897.
85. Lubelchek RJ, Weinstein RA. Strategies for preventing catheter-related bloodstream infections: the role of new technologies. Critical care medicine 2006; 34(3): 905-907.
86. Lüllmann H, Mohr KHL: Pharmakologie und Toxikologie. 17., vollständig überarbeitete Auflage, Stuttgart, New York, 2010.
87. Marciante KD, Veenstra DL, Lipsky BA, Saint S. Which antimicrobial impregnated central venous catheter should we use? Modeling the costs and outcomes of antimicrobial catheter use. American journal of infection control 2003; 31(1): 1-8.



88. Marik PE, Abraham G, Careau P, Varon J, Fromm RE. The ex vivo antimicrobial activity and colonization rate of two antimicrobial-bonded central venous catheters. *Critical care medicine* 1999; 27(6): 1128-1131.
89. Marin MG, Lee JC, Skurnick JH, Lee JC. Prevention of nosocomial bloodstream infections: Effectiveness of antimicrobial-impregnated and heparin-bonded central venous catheters. *Critical care medicine* 2000; 28(9): 3332-3338.
90. Maseda Garrido E, Alvarez J, Garnacho-Montero J, Jerez V, Lorente L, Rodriguez O. Update on catheter-related bloodstream infections in ICU patients. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2011; 29 (Suppl. 4): 10-15.
91. Maury E, Offenstadt G. Antimicrobial-impregnated central venous catheters. *The New England journal of medicine* 1999; 340(22): 1761-1762.
92. McConnell SA, Gubbins PO, Anaissie EJ. Do antimicrobial-impregnated central venous catheters prevent catheter-related bloodstream infection? *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37(1): 65-72.
93. McConnell SA, Gubbins PO, Anaissie EJ. Are antimicrobial-impregnated catheters effective? Replace the water and grab your washcloth, because we have a baby to wash. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39(12): 1829-1833.
94. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(12): 1123-1133.
95. McLaws ML, Berry G. Nonuniform risk of bloodstream infection with increasing central venous catheter-days. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2005; 26(8): 715-719.
96. Meinhold A, Ostendorf TA. Antimikrobiell beschichtete zentralvenoese Katheter: eine klinische Studie sowie ein Vergleich mikrobiologisch-diagnostischer Verfahren/vorgelegt von Andrea Meinhold und Torben Armin Ostendorf. Deutschland, 2004.
97. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJA, Sherertz RJ, Warren DK. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49(1): 1-45.
98. Mermel LA, Mermel L, Hudson B. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Annals of Internal Medicine* 2000; 132(5): 391-402.
99. Miller DL, O'Grady NP. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections: Recommendations relevant to interventional radiology. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2003; 14(2 I): 133-136.
100. Morton AP, Clements AC, Doidge SR, Stackelroth J, Curtis M, Whitby M. Surveillance of healthcare-acquired infections in Queensland, Australia: data and lessons from the first 5 years. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2008; 29(8): 695-701.
101. Munson EL, Heard SO, Doern GV. In vitro exposure of bacteria to antimicrobial impregnated-central venous catheters does not directly lead to the emergence of antimicrobial resistance. *Chest* 2004; 126(5): 1628-1635.
102. N. N. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986–April 1997, issued May 1997. A report from the NNIS System. *Am J Infect Control* 1997; 25(6): 477-487.
103. N. N. Katheter mit Minocyclin/Rifampin-Imprägnierung verringern nachweislich die Resistenz von Bakterien. [www.presseanzeiger.de](http://www.presseanzeiger.de) (26.10.2011).
104. N. N. National Healthcare-associated infections standardized infection ratio report. Using data Reported to the National Healthcare Safety Network. [www.patientsafetycouncil.org/uploads/SIR-2010\\_JunDec2009.pdf](http://www.patientsafetycouncil.org/uploads/SIR-2010_JunDec2009.pdf) (12/2011).
105. N. N. Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 28 Juli 2011 (BGBl. I S. 1622) geändert worden ist. [bundesrecht.juris.de/ifsg/index.html](http://bundesrecht.juris.de/ifsg/index.html) (09/2011).
106. N. N. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision, German Modification, Version 2011.

107. Nagelschmidt K. Antimikrobielle Wirksamkeit eines mit Rifampicin und Miconazol beschichteten zentralvenösen Katheters: Auswertung einer randomisierten klinischen Studie/vorgelegt von Klaus Nagelschmidt. Deutschland, 2009.
108. Niel-Weise BS, Stijnen T, van den Broek PJ. Anti-infective-treated central venous catheters: a systematic review of randomized controlled trials. *Intensive care medicine* 2007; 33(12): 2058-2068.
109. Niel-Weise BS, Stijnen T, van Broek PJ. Anti-infective-treated central venous catheters for total parenteral nutrition or chemotherapy: a systematic review. *Journal of Hospital Infection* 2008; 69(2): 114-123.
110. NRZ – Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Protokoll: Surveillance nosokomialer Infektionen und multiresistenter Erreger auf Intensivstationen. [www.nrz-hygiene.de](http://www.nrz-hygiene.de) (15.11.2011).
111. NRZ – Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System: Modul ITS-KISS. Berechnungszeitraum Januar 2006 bis Dezember 2010. [www.nrz-hygiene.de](http://www.nrz-hygiene.de) (15.11.2011).
112. Nyström PO. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *J Antimicrob.Chemother.* 1998; 41 Suppl. A: 1-7.
113. O'Grady NP. Applying the science to the prevention of catheter-related infections. *Journal of Critical Care* 2002; 17(2): 114-121.
114. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *American journal of infection control* 2011; 39(4 Suppl.): 1-34.
115. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35(11): 1281-1307.
116. Odetola FO, Dechert RE, Vanderelzen K, Chenoweth C, Moler FW. Antimicrobial-impregnated catheters for reducing nosocomial catheter-associated blood stream infections in the pediatric intensive care unit. *Clinical Intensive Care* 2006; 17(1/2): 33-40.
117. Oinonen MJ, Ratko TA, Cummings JP, Matuszewski KA. Antimicrobial central venous catheters: a qualitative review of the literature and economic assessment. *Journal of Clinical Outcomes Management* 2000; 7(12): 42-48.
118. Pai MP, Pendlan SL, Danziger LH. Antimicrobial-coated/bonded and -impregnated intravascular catheters. *The Annals of pharmacotherapy* 2001; 35(10): 1255-1263.
119. Panknin HT, Trautmann M. Antimikrobielle Venenkatheter: Klinischer Effekt nur bei kurzer Liegedauer? *Kinderkrankenschwester: Organ der Sektion Kinderkrankenpflege/Deutsche Gesellschaft fuer Sozialpaediatric und Deutsche Gesellschaft fuer Kinderheilkunde* 2009; 28(10): 426-427.
120. Panknin HT. Venenkatheter-assoziierte Infektionen: Prävention: Übersicht über aktuellen Studien seit 2002. *Krankenhauspharmazie* 2007; 28(12): 493-495.
121. Panknin HT. Antimikrobielle Venenkatheter – Aktuelle Studienlage und vergleichende Bewertung. *Krankenhauspharmazie* 2008; 29(8): 364-366.
122. Panknin HT, Trautmann M. Antimikrobiell beschichtete Venenkatheter: Bringt die Beschichtung der Innenseite einen zusätzlichen Vorteil? *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung* 2006; 13(4): 61-64.
123. Paterson DL. Antimicrobial-impregnated central venous catheters. *The New England journal of medicine* 1999; 340(22): 1761.
124. Percival SL, Kite P. Intravascular catheters and biofilm control. *Journal of Vascular Access* 2007; 8(2): 69-80.
125. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271(20): 1598-1601.

126. Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA, Loveday HP, Harper PJ, Jones SRLJ, McDougall C, Wilcox MH. epic2: National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England. *Journal of Hospital Infection* 2007; 65 (Suppl. 1): 1-59.
127. Raad I, Darouiche R, Dupuis J, Abi-Said D, Gabrielli A, Hachem R, Wall M, Harris R, Jones J, Buzaid A, Robertson C, Shenaq S, Curling P, Burke T, Ericsson C. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. The Texas Medical Center Catheter Study Group. *Annals of Internal Medicine* 1997; 127(4): 267-274.
128. Raad II, Darouiche RO, Hachem R, Abi-Said D, Safar H, Darnule T, Mansouri M, Morck D. Antimicrobial durability and rare ultrastructural colonization of indwelling central catheters coated with minocycline and rifampin. *Critical care medicine* 1998; 26(2): 219-224.
129. Raad II, Sabbagh MF, Rand KH, Sherertz RJ. Quantitative tip culture methods and the diagnosis of central venous catheter-related infections. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 1992; 15(1): 13-20.
130. Rabindranath KS, Bansal T, Adams J, Das R, Shail R, MacLeod AM, Moore C, Besarab A. Systematic review of antimicrobials for the prevention of haemodialysis catheter-related infections. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009; 24(12): 3763-3774.
131. Ramos ER, Reitzel R, Jiang Y, Hachem RY, Chaftari AM, Chemaly RF, Hackett B, Pravinkumar SE, Nates J, Tarrand JJ, Raad II. Clinical effectiveness and risk of emerging resistance associated with prolonged use of antibiotic-impregnated catheters: more than 0.5 million catheter days and 7 years of clinical experience. *Critical care medicine* 2011; 39(2): 245-251.
132. Ramritu P, Halton K, Collignon P, Cook D, Fraenkel D, Battistutta D, Whitby M, Graves N. A systematic review comparing the relative effectiveness of antimicrobial-coated catheters in intensive care units. *American journal of infection control* 2008; 36(2): 104-117.
133. Rechner IJ, Lipman J. The costs of caring for patients in a tertiary referral Australian Intensive Care Unit. *Anaesth.Intensive Care* 2005; 33(4): 477-482.
134. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gruendling M, John S, Kern W, Kreymann G, Krueger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stueber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis. 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e. V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung fuer Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e. V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung fuer Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *GMS German Medical Science* 2010; 8: 14.
135. Rello J, Ochagavia A, Sabanes E, Roque M, Mariscal D, Reynaga E, Valles J. Evaluation of outcome of intravenous catheter-related infections in critically ill patients. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2000; 162(3 Pt 1): 1027-1030.
136. Renaud B, Brun-Buisson C. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case-control study in critically ill patients. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2001; 163(7): 1584-1590.
137. RKI – Robert Koch-Institut. Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epidemiologisches Bulletin* 2011; (36): 337-338.
138. RKI – Robert Koch-Institut. Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). [www.rki.de](http://www.rki.de) (22.11.2011).
139. Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, Crnich CJ. The attributable cost, length of hospital stay, and mortality of central line-associated bloodstream infection in intensive care departments in Argentina: A prospective, matched analysis. *Am.J.Infect.Control* 2003; 31(8): 475-480.

140. Rupp ME, Lisco S, Lipsett P, et al. Effect of chlorhexidine/silver sulfadiazine coating on microbial colonization of central venous catheters in a multi-center trial. 41st ICAAC meeting. Chicago IL. 13. 2001.
141. Russell LM, Weinstein RA. Antimicrobial-coated central venous catheters – Icing on the cake or the staff of life? *Critical care medicine* 1998; 26(2): 195-196.
142. Safdar N, Kluger DM, Maki DG. A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters: Implications for preventive strategies. *Medicine* 2002; 81(6): 466-479.
143. Saint S, Veenstra DL, Lipsky BA. The clinical and economic consequences of nosocomial central venous catheter-related infection: are antimicrobial catheters useful? *Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 2000; 21(6): 375-380.
144. Sampath LA, Tambe SM. In vitro and in vivo efficacy of catheters impregnated with antiseptics or antibiotics: Evaluation of the risk of bacterial resistance to the antimicrobials in the catheters. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2001; 22(N10): 640-646.
145. Schierholz JM, Nagelschmidt K, Nagelschmidt M, Lefering R, Yuecel N, Beuth J. Antimicrobial central venous catheters in oncology: efficacy of a rifampicin-miconazole-releasing catheter. *Anticancer research* 2010; 30(4): 1353-1358.
146. Schmid A, Burchardi H, Clouth J, Schneider H. Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. *Eur.J.Health Econ.* 2002; 3(2): 77-82.
147. Schuerer DJ, Fraser VJ, Boyle WA, Mazuski JE, Buchman TG, Coopersmith CM, Sona CS, Schallom ME, McMullen K, Doll S, Warren DK. Catheter-related bloodstream infection rates in minocycline/rifampin vs. chlorhexidine/silver sulfadiazine-impregnated central venous catheters – results of a 46 month study. *Critical care medicine* 2008; 36(12): 113.
148. Schutze GE. Antimicrobial-impregnated central venous catheters. *The Pediatric infectious disease journal* 2002; 21(1): 63-64.
149. Shannon RP, Patel B, Cummins D, Shannon AH, Ganguli G, Lu Y. Economics of central line-associated bloodstream infections. *Am.J.Med.Qual.* 2006; 21(6 Suppl.): 7S-16S.
150. Sherertz RJ. Update on vascular catheter infections. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2004; 17(4): 303-307.
151. Shorr AF, Humphreys CW, Helman DL. New choices for central venous catheters: potential financial implications. *Chest* 2003; 124(1): 275-284.
152. Siebert W BCMNeal. Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. Baden-Baden: Nomos-Verlag. In: Leidl R, Graf von der Schulenberg J (Ed). *Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation – eine internationale Perspektive*. Baden-Baden, 1999, 156-170.
153. SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A Guideline Developer's Handbook, Sign 50. [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk) (23.01.2008).
154. Soufir L, Timsit JF, Mahe C, Carlet J, Regnier B, Chevret S. Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 1999; 20(6): 396-401.
155. Statistisches Bundesamt. *Gesundheit: Grunddaten der Krankenhäuser 2006*. [www.destatis.de](http://www.destatis.de) (11/2011).
156. Statistisches Bundesamt. *Gesundheit: Grunddaten der Krankenhäuser 2007*. [www.destatis.de](http://www.destatis.de) (11/2011).
157. Statistisches Bundesamt. *Gesundheit: Grunddaten der Krankenhäuser 2008*. [www.destatis.de](http://www.destatis.de) (11/2011).
158. Statistisches Bundesamt. *Gesundheit: Grunddaten der Krankenhäuser 2009*. [www.destatis.de](http://www.destatis.de) (11/2011).

159. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: Grunddaten der Krankenhäuser 2010. [www.destatis.de](http://www.destatis.de) (11/2011).
160. Stock I. Erkrankungen durch Koagulase-negative Staphylokokken. Antibakterielle Therapie, Therapieprobleme und neue Antiinfektiva. *Chemotherapie Journal* 2008; 17(1): 10-24.
161. Szibor-Kriesen U, Rucker G, Vagts DA. Der zentrale Venenkatheter – eine Literaturanalyse – Indikationen, Nutzen und Risiken. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 2008; 43(10): 654-663.
162. Tambe SM, Sampath L, Modak SM. In vitro evaluation of the risk of developing bacterial resistance to antiseptics and antibiotics used in medical devices. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2001; 47(5): 589-598.
163. Taylor RW, Palagiri AV. Central venous catheterization. *Critical care medicine* 2007; 35(5): 1390-1396.
164. Thalhammer F, Gustorff B. Consensus Statement Gefäßkatheter-bezogene Infektionen. *Österreichische Ärztezeitung* 2011; ([Suppl.]): 1-12.
165. Timsit JF. Diagnosis and prevention of catheter-related infections. *Current Opinion in Critical Care* 2007; 13(5): 563-571.
166. Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1999; 282(6): 554-560.
167. Walder B, Pittet D, Tramer MR. Prevention of bloodstream infections with central venous catheters treated with anti-infective agents depends on catheter type and insertion time: evidence from a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(12): 748-756.
168. Wang H, Huang T, Jing J, Jin J, Wang P, Yang M, Cui W, Zheng Y, Shen H. Effectiveness of different central venous catheters for catheter-related infections: a network meta-analysis. *The Journal of hospital infection* 2010; 76(1): 1-11.
169. Warren DK, Quadir WW, Hollenbeak CS, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ. Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. *Crit Care Med.* 2006; 34(8): 2084-2089.
170. Wenzel RP, Edmond MB. The evolving technology of venous access. *The New England journal of medicine* 1999; 340(1): 48-50.
171. Wilton P, Smith R, Coast J, Millar M. Strategies to contain the emergence of antimicrobial resistance: a systematic review of effectiveness and cost-effectiveness. *J Health Serv.Res.Policy* 2002; 7(2): 111-117.
172. Wright F, Heyland DK, Drover JW, McDonald S, Zoutman D. Antibiotic-coated central lines: Do they work in the critical care setting? *Clinical Intensive Care* 2001; 12(1): 21-28.
173. Yücel N, Lefering R, Maegele M, Max M, Rossaint R, Koch A, Schwarz R, Korenkov M, Beuth J, Bach A, Schierholz J, Pulverer G, Neugebauer EA. Reduced colonization and infection with miconazole-rifampicin modified central venous catheters: a randomized controlled clinical trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2004; 54(6): 1109-1115.
174. Zuschneid I, Rucker G, Schoop R, Beyersmann J, Schumacher M, Geffers C, Ruden H, Gastmeier P. Representativeness of the surveillance data in the intensive care unit component of the German nosocomial infections surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(9): 934-938.

## 10 Anhang

### 10.1 Schlagworte

Tabelle 37: Schlagworte

Wirkstoff	ZVK
ANTIMICROBIAL, ACTIVITY	CATHETERIZATION, CENTRAL VENOUS
ANTIMIKROBIELL?	CATHETERIZATION AND CENTRAL AND VENOUS
ANTI-INFECTIVE AGENTS OR (ANTI-INFECTIVE AND AGENTS) OR ANTIMICROBIAL	CATHETERIZATION AND CENTRAL AND VENOUS
MINOCYCLINE	CATHETER? AND VENOUS
MINOCYCLIN	CATHETER# AND (VEINS OR VENOUS)
MINOCYCLIN?	CENTRAL VENOUS CATHETER
RIFAMPICIN	CENTRAL AND (VEINS OR VENOUS) AND
RIFAMPIN	CATHETER#
RIFAMPICIN?	(VENOUS OR VEIN) AND CATHETER
	CENTRAL VENOUS CATHETERIZATION#
	VENOUS CATHETERIZATION#, CENTRAL
	CENTRAL VENOUS CATHETERIZATION#
	KATHETERISIERUNG, ZENTRALVENÖSE
	ZENTRALVENÖSE KATHETERISIERUNG
	ZENTRALVEN##SE? KATHETER?
	ZENTRALVEN#SE? KATHETER?
	KATHETER? ?, ZENTRALVEN##SE?.

### 10.2 Datenbanken

Zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit und Kosteneffektivität sowie der ethischen, sozialen und juristischen Implikationen der Verwendung von MR-beschichteten ZVK zur Prävention von Blutbahninfektionen wurde eine systematische Literaturrecherche in 32 medizinischen Datenbanken durchgeführt. Folgende Datenbanken wurden in die Recherche einbezogen:

AMED (Allied and Complementary Medicine Database): CB85, BIOSIS Previews: BA26, CAB Abstracts: CV72, CCMed (Current Contents Medizin): CC00, Cochrane Central Register of Controlled Trials: CCTR93 und Cochrane Database of Systematic Reviews: CDSR93, DAHTA-Datenbank (DAHTA des DIMDI): DAHTA, Database of Abstracts of Reviews of Effects: CDAR94, Derwent Drugfile: DD83 und Derwent Drug Backfile: DH64, Deutsches Ärzteblatt: AR96, EMBASE (Excerpta Medica Database): EM47 und EMBASE Alert: EA08, ETHMED (Ethik in der Medizin): ED93, Global Health: AZ72, gms (German Medical Science): GA03 und gms Meetings: GM03, HECLINET (Health Care Literature Information Network): HN69, Health Technology Assessment Database: INAHTA, Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte: HG05, IPA (International Pharmaceutical Abstracts): IA70, ISTEP + ISTEP/ISSHP (Index to Scientific and Technical Proceedings und Index to Social Sciences & Humanities Proceedings): II78, Karger-Verlagsdatenbank: KR03, Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank: KP05, MEDIKAT: MK77, MEDLINE: ME60, NHS Economic Evaluation Database: NHSEED, SCISearch: IS74, Social SciSearch: IN73, SOMED (Sozialmedizin): SM78, Thieme-Verlagsdatenbank: TV01, Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint: TVPP

Die Literaturrecherche erstreckte sich auf den gesamten verfügbaren Zeitbereich der jeweiligen Datenbank und wurde auf die Sprachen Deutsch, Englisch sowie Französisch beschränkt. Für die Recherche wurde die in (Tabelle 38) aufgeführte Suchstrategie entwickelt und eingesetzt.

## 10.3 Suchstrategie

Tabelle 38: Suchstrategie (Datum der Recherche: 21.09.2011)

Schritt	Treffer	Suchbegriffe
1	106.325	ANTIMICROBIAL, ACTIVITY
2	8.431	ANTIMIKROBIELL?
3	479.654	ANTI-INFECTIVE AGENTS OR (ANTI-INFECTIVE AND AGENTS) OR ANTIMICROBIAL
4	9.731.284	ACTIVITY
5	181.919	3 AND 4
6	117.092	RIFAMPICIN
7	143.439	RIFAMPIN OR RIFAMPICIN
8	35.322	MINOCYCLINE
9	104.977	CT=RIFAMPICIN?
10	27.586	CT=MINOCYCLIN?
11	13.480	CTG=RIFAMPICIN
12	3.561	CTG=MINOCYCLIN
13	117.600	RIFAMPICIN?
14	35.545	MINOCYCLIN?
15	113.702	1 TO 2
16	181.919	5
17	174.077	6 TO 14
18	355.792	15 TO 17
19	19.262	CATHETERIZATION, CENTRAL VENOUS
20	25.753	CATHETERIZATION AND CENTRAL AND VENOUS
21	8.862	CENTRAL VENOUS CATHETERIZATION
22	25.753	CATHETERIZATION AND CENTRAL AND VENOUS
23	96.194	CATHETER? AND VENOUS
24	84.973	CATHETER# AND (VEINS OR VENOUS)
25	23.652	CENTRAL VENOUS CATHETER
26	47.615	CENTRAL AND (VEINS OR VENOUS) AND CATHETER#
27	87.776	(VENOUS OR VEIN) AND CATHETER
28	111.119	(VEINS OR VENOUS OR VEIN) AND CATHETER#
29	16.656	CT=CATHETERIZATION, CENTRAL VENOUS
30	10.841	CT=CATHETERIZATIONS, CENTRAL VENOUS
31	16.948	CT=CENTRAL VENOUS CATHETERIZATION#
32	10.841	CT=VENOUS CATHETERIZATION#, CENTRAL
33	8.910	CENTRAL VENOUS CATHETERIZATION#
34	10.192	CTG=KATHETERISIERUNG, ZENTRALVENÖSE
35	10.192	CTG=ZENTRALVENÖSE KATHETERISIERUNG
36	10.192	CTG=VENÖSE KATHETERISIERUNG, ZENTRAL?
37	232	ZENTRALVEN##SE? KATHETER?
38	222	ZENTRALVEN#SE? KATHETER?
39	10.405	KATHETER? ?, ZENTRALVEN##SE?.
40	132.369	19 TO 39
41	1.269	18 AND 40
42	785	check duplicates: unique in s=216
43	116.031.972	LA=GERMAN OR LA=ENGLISH OR LA=FRENCH
44	760	42 AND 43

## 10.4 Ausgeschlossene Literatur

### 10.4.1 Ausgeschlossen aus der medizinischen Bewertung

Tabelle 39: Ausgeschlossene Publikationen (medizinische Bewertung)

Referenz	Ausschlussgrund
Bach A. Efficacy of antibiotic-coated central venous catheters. <i>Critical care medicine</i> 1999; 27(N6): 1217. <sup>6</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Leserbrief/Kommentar
Bach A, Raad I. Efficacy of antibiotic-coated central venous catheters [1] (multiple letters). <i>Critical care medicine</i> 1999; 27(6). <sup>5</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Leserbrief/Kommentar
Bach A. Infektionen durch zentralvenöse Katheter – Schwerpunkt Prävention. <i>Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung</i> 2002; 9(1): 12-13. <sup>4</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review
Bhutta A, Gilliam C, Honeycutt M, Schexnayder S, Green J, Moss M, Anand KJS. Reduction of bloodstream infections associated with catheters in paediatric intensive care unit: Stepwise approach. <i>British Medical Journal</i> 2007; 334(7589): 362-365. <sup>14</sup>	Studiendesign: Kein RCT
Carlson RW, Patterson T. A pioneer approach to preventing central venous catheter infections. <i>Critical care medicine</i> 2010; 38(11): 2255-2257. <sup>17</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review
Chatzinikolaou I, Hanna H, Graviss L, Chaiban G, Perego C, Arbuckle R, Champlin R, Darouiche R, Samonis G, Raad I. Clinical experience with minocycline and rifampin-impregnated central venous catheters in bone marrow transplantation recipients: efficacy and low risk of developing staphylococcal resistance. <i>Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America</i> 2003; 24(12): 961-963. <sup>20</sup>	Studiendesign: Kein RCT
Chelliah A, Heydon KH, Zaoutis TE, Rettig SL, Dominguez TE, Lin R, Patil S, Feudtner C, St John KH, Bell LM, Coffin SE. Observational trial of antibiotic-coated central venous catheters in critically ill pediatric patients. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> 2007; 26(9): 816-820. <sup>21</sup>	Studiendesign: Kein RCT
Chemaly RF, Sharma PS, Youssef S, Gerber D, Hwu P, Hanmod SS, Jiang Y, Hachem RY, Raad II. The efficacy of catheters coated with minocycline and rifampin in the prevention of catheter-related bacteremia in cancer patients receiving high-dose interleukin-2. <i>International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases</i> 2010; 14(7): 548-552. <sup>22</sup>	Studiendesign: Kein RCT
Chugh TD, Khan ZU. Intravascular device-related infections: Antimicrobial catheters as a strategy for prevention. <i>Journal of Hospital Infection</i> 2001; 49(1): 1-3. <sup>23</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review
Darouiche R, Raad I. Antiinfective efficacy of central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin VS chlorhexidine gluconate and silver sulfadiazine: A prospective, randomized, multicenter clinical trial. <i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i> 1998; 19([N9]): 8. <sup>29</sup>	Keine publizierten Daten (nur als Abstract verfügbar)
Darouiche R, Raad I, Heard S, Gabrielli A, Thornby J, Wenker O, Dupuis J, Robertson C, Wall M, Bjornson S. Comparative efficacy of central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin vs catheters impregnated with chlorhexidine gluconate and silver sulfadiazine: a prospective, randomized, multicenter clinical trial. <i>Critical care medicine</i> 1998; 26(Suppl): 128. <sup>30</sup>	Keine publizierten Daten (nur als Abstract verfügbar)
Darouiche RO, Raad II, Heard SO, Thornby JI, Wenker OC, Gabrielli A, Berg J, Khardori N, Hanna H, Hachem R, Harris RL, Mayhall G. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. <i>N Engl J Med</i> 1998; 340(No. 1): 1-8. <sup>32</sup>	Doppelpublikation
de Jonge RCJ, Polderman KH, Gemke RJJ. Central venous catheter use in the pediatric patient: Mechanical and infectious complications. <i>Pediatric Critical Care Medicine</i> 2005; 6(3): 329-339. <sup>34</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review
Dietrich ES, Daschner FD. Zentrale Venenkatheter: State of the Art. <i>Intensivmedizin und Notfallmedizin</i> 1999; 36(4): 332-334. <sup>36</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review
Gastmeier P. Imprägnierte Gefäßkatheter: Studienqualität und Präventionspotential. <i>Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung</i> 2004; 11(1): 76-78. <sup>46</sup>	Doppelpublikation
Grubbauer HM. Antimicrobial-bonded catheters: Important aspects. <i>Critical care medicine</i> 1999; 27(6): 1050-1051. <sup>57</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review



**Tabelle 39: Ausgeschlossene Publikationen (medizinische Bewertung) – Fortsetzung**

Referenz	Ausschlussgrund
Hanna HA, Raad II, Hackett B, Wallace SK, Price KJ, Coyle DE, Parmley CL, Anderson Catheter Study Group MD. Antibiotic-impregnated catheters associated with significant decrease in nosocomial and multidrug-resistant bacteremias in critically ill patients. <i>Chest</i> 2003; 124(3): 1030-1038. <sup>62</sup>	Studiendesign: Kein RCT
HAYES, Inc. Antimicrobial central venous catheters (Structured abstract). HAYES, Inc 2009. <sup>63</sup>	Nicht verfügbar
Heard SO. Catheter-related infection: Diagnosis, prevention and treatment. <i>Annals of the Academy of Medicine Singapore</i> 2001; 30(4): 419-429. <sup>64</sup>	Keine Angaben zur Methodik: unsystematische Übersichtsarbeit zu vielen Aspekten der ZVK-Infektion
Immergluck LC, Hayani KC, Starosta D, Kecskes SA. Use of antibiotic-coated central venous catheters in critically ill children. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2000; 31(1): 241. <sup>73</sup>	Keine publizierten Daten (nur als Abstract verfügbar)
Kohnen W, Jansen B, Boeswald M, Bach A, Goldschmidt H, a.o. Polymer materials for the prevention of catheter-related infections. <i>Zentralblatt für Bakteriologie</i> 1995; 283(No.2, December,): 175-223. <sup>77</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review
Lai NM, Chaiyakunapruk N, Lai NA, O'Riordan E, Pau WSC, Saint S. Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter related infections in adults. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2009; (3). <sup>80</sup>	Keine Angaben zur Methodik: keine systematische Übersichtsarbeit (es handelt sich um ein Protokoll zur Erstellung eines Reviews, es werden noch keine Outcomes berichtet)
Leseche G. Bacteriemies induites par les catheters veineux centraux: Interet d'une impregnation antiseptique ou antibiotique, Bacteriaemia induced by central venous catheters: Value of antiseptic or antibiotic impregnation. <i>Sang Thrombose Vaisseaux</i> 1997; 9(8): 517. <sup>83</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Brief/Kommentar
Lorente L, Lecuona M, Ramos MJ, Jimenez A, Mora ML, Sierra A. The use of rifampicin-miconazole-impregnated catheters reduces the incidence of femoral and jugular catheter-related bacteremia. <i>Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America</i> 2008; 47(9): 1171-1175. <sup>85</sup>	Studiendesign: Kein RCT
Lorente L, Lecuona M, Jose Ramos M, Jimenez A, Mora ML, Sierra A. The use of rifampicin-miconazole – Impregnated catheters reduces the incidence of femoral and jugular catheter-related bacteremia. <i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i> 2008; 29(Suppl. 1): 1171-1175. <sup>84</sup>	Doppelpublikation
Lubelchek RJ, Weinstein RA. Strategies for preventing catheter-related bloodstream infections: the role of new technologies. <i>Critical care medicine</i> 2006; 34(3): 905-907. <sup>87</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review
Maseda Garrido E, Alvarez J, Garnacho-Montero J, Jerez V, Lorente L, Rodriguez O. Update on catheter-related bloodstream infections in ICU patients. <i>Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica</i> 2011; 29(SUPPL. 4): 10-15. <sup>92</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review
Maury E, Offenstadt G. Antimicrobial-impregnated central venous catheters. <i>The New England journal of medicine</i> 1999; 340(22): 1761-1762. <sup>93</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Leserbrief/Kommentar
McConnell SA, Gubbins PO, Anaissie EJ. Are antimicrobial-impregnated catheters effective? Replace the water and grab your washcloth, because we have a baby to wash. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2004; 39(12): 1829-1833. <sup>95</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Leserbrief/Kommentar
McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. <i>New England Journal of Medicine</i> 2003; 348(12): 1123-1133. <sup>96</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review
Meinhold A, Ostendorf TA. Antimikrobiell beschichtete zentralvenoese Katheter: eine klinische Studie sowie ein Vergleich mikrobiologisch-diagnostischer Verfahren/vorgelegt von Andrea Meinhold und Torben Armin Ostendorf. Germany, 2004. <sup>98</sup>	Nicht verfügbar
Miller DL, O'Grady NP. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections: Recommendations relevant to interventional radiology. <i>Journal of Vascular and Interventional Radiology</i> 2003; 14(2 I): 133-136. <sup>101</sup>	Doppelpublikation (enthält Ausszüge aus der CDC-Leitlinie von Grady et al. 2002, die speziell für die Arbeit von Radiologen relevant sind, die mit ZVK oder peripher eingeführten ZVK zu tun haben)

**Tabelle 39: Ausgeschlossene Publikationen (medizinische Bewertung) – Fortsetzung**

Referenz	Ausschlussgrund
Nagelschmidt K. Antimikrobielle Wirksamkeit eines mit Rifampicin und Miconazol beschichteten zentralvenösen Katheters: Auswertung einer randomisierten klinischen Studie/vorgelegt von Klaus Nagelschmidt. Germany, 2009. <sup>109</sup>	Nicht verfügbar
O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2002; 35(11): 1281-1307. <sup>117</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Keine Angaben zu methodischem Vorgehen, wie Recherestrategie usw.
O'Grady NP. Applying the science to the prevention of catheter-related infections. <i>Journal of Critical Care</i> 2002; 17(2): 114-121. <sup>115</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Keine Angaben zu methodischem Vorgehen, wie Recherestrategie usw.
O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. <i>American journal of infection control</i> 2011; 39(4 SUPPL.): 1-34. <sup>116</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Keine Angaben zu methodischem Vorgehen, wie Recherestrategie usw.
Odetola FO, Dechert RE, Vandernelzen K, Chenoweth C, Moler FW. Antimicrobial-impregnated catheters for reducing nosocomial catheter-associated blood stream infections in the pediatric intensive care unit. <i>Clinical Intensive Care</i> 2006; 17(1/2): 33-40. <sup>118</sup>	Studiendesign: Kein RCT
Panknin HT, Trautmann M. Antimikrobiell beschichtete Venenkatheter: Bringt die Beschichtung der Innenseite einen zusätzlichen Vorteil? <i>Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung</i> 2006; 13(4): 61-64. <sup>124</sup>	Kein Bezug zur Fragestellung (keine Vergleich mit antibiotischem ZVK)
Panknin HT. Venenkatheter-assoziierte Infektionen: Prävention: Übersicht über aktuellen Studien seit 2002. <i>Krankenhauspharmazie</i> 2007; 28(12): 493-495. <sup>122</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review
Panknin HT. Antimikrobielle Venenkatheter – Aktuelle Studienlage und vergleichende Bewertung. <i>Krankenhauspharmazie</i> 2008; 29(8): 364-366. <sup>123</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review
Panknin HT, Trautmann M. Antimikrobielle Venenkatheter: Klinischer Effekt nur bei kurzer Liegedauer? <i>Kinderkrankenschwester: Organ der Sektion Kinderkrankenpflege/Deutsche Gesellschaft für Sozialpaediatric und Deutsche Gesellschaft fuer Kinderheilkunde</i> 2009; 28(10): 426-427. <sup>121</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review
Paterson DL. Antimicrobial-impregnated central venous catheters. <i>The New England journal of medicine</i> 1999; 340(22): 1761. <sup>125</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Leserbrief/Kommentar
Ramos ER, Reitzel R, Jiang Y, Hachem RY, Chaftari AM, Chemaly RF, Hackett B, Pravinkumar SE, Nates J, Tarrand JJ, Raad II. Clinical effectiveness and risk of emerging resistance associated with prolonged use of antibiotic-impregnated catheters: more than 0.5 million catheter days and 7 years of clinical experience. <i>Critical care medicine</i> 2011; 39(2): 245-251. <sup>133</sup>	Studiendesign: Kein RCT
Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gruending M, John S, Kern W, Kreyman G, Krueger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stueber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis. 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). <i>GMS German Medical Science</i> 2010; 8: 14. <sup>136</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Bei der Publikation handelt es sich um eine S-2-Leitlinie, die nicht alle Elemente systematischer Erstellung enthält
Russell LM, Weinstein RA. Antimicrobial-coated central venous catheters – Icing on the cake or the staff of life? <i>Critical care medicine</i> 1998; 26(2): 195-196. <sup>143</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review
Safdar N, Kluger DM, Maki DG. A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters: Implications for preventive strategies. <i>Medicine</i> 2002; 81(6): 466-479. <sup>144</sup>	Kein Bezug zur Fragestellung (kein Vergleich mit antibiotischem ZVK)

**Tabelle 39: Ausgeschlossene Publikationen (medizinische Bewertung) – Fortsetzung**

Referenz	Ausschlussgrund
Saint S, Veenstra DL, Lipsky BA. The clinical and economic consequences of nosocomial central venous catheter-related infection: are antimicrobial catheters useful? <i>Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America</i> 2000; 21(6): 375-380. <sup>145</sup>	Kein Bezug zur Fragestellung: Die Analyse bezieht sich auf Auswirkungen ZVK-assoziiertes Sepsis auf Versorgungskosten und Mortalität, ein Alternativenvergleich wird nicht vorgenommen. Daher ist die Publikation für die medizinische Bewertung nicht relevant.
Schierholz JM, Nagelschmidt K, Nagelschmidt M, Lefering R, Yücel N, Beuth J. Antimicrobial central venous catheters in oncology: efficacy of a rifampicin-miconazole-releasing catheter. <i>Anticancer research</i> 2010; 30(4): 1353-1358. <sup>147</sup>	Kein Bezug zur Fragestellung: Es handelt sich um eine andere Technologie. Die ZVK der Interventionsgruppe sind nicht mit Minocyclin beschichtet.
Schuerer DJ, Fraser VJ, Boyle WA, Mazuski JE, Buchman TG, Cooper-smith CM, Sona CS, Schallom ME, McMullen K, Doll S, Warren DK. Catheter-related bloodstream infection rates in minocycline/rifampin vs. chlorhexidine/silver sulfadiazine-impregnated central venous catheters – results of a 46 month study. <i>Critical care medicine</i> 2008; 36(12): 113. <sup>149</sup>	Keine publizierten Daten (nur als Abstract verfügbar)
Schutze GE. Antimicrobial-impregnated central venous catheters. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> 2002; 21(1): 63-64. <sup>150</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review
Sherertz RJ. Update on vascular catheter infections. <i>Current Opinion in Infectious Diseases</i> 2004; 17(4): 303-307. <sup>152</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review
Shorr AF, Humphreys CW, Helman DL. New choices for central venous catheters: potential financial implications. <i>Chest</i> 2003; 124(1): 275-284. <sup>153</sup>	Kein Bezug zur Fragestellung: Es handelt sich um ökonomische Modelle, die für die medizinische Bewertung nicht relevant sind.
Taylor RW, Palagiri AV. Central venous catheterization. <i>Critical care medicine</i> 2007; 35(5): 1390-1396. <sup>165</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Narratives Review
Wenzel RP, Edmond MB. The evolving technology of venous access. <i>The New England journal of medicine</i> 1999; 340(1): 48-50. <sup>172</sup>	Keine Angaben zur Methodik: Kommentar
Wilton P, Smith R, Coast J, Millar M. Strategies to contain the emergence of antimicrobial resistance: a systematic review of effectiveness and cost-effectiveness. <i>J Health Serv.Res.Policy</i> 2002; 7(2): 111-117. <sup>173</sup>	Kein Bezug zur Fragestellung: Kein Vergleich mit antibiotischem ZVK, daher für die medizinische Bewertung nicht relevant.
Wright F, Heyland DK, Drover JW, McDonald S, Zoutman D. Antibiotic-coated central lines: Do they work in the critical care setting? <i>Clinical Intensive Care</i> 2001; 12(1): 21-28. <sup>174</sup>	Studiendesign: Kein RCT
Yücel N, Lefering R, Maegele M, Max M, Rossaint R, Koch A, Schwarz R, Korenkov M, Beuth J, Bach A, Schierholz J, Pulverer G, Neugebauer EA. Reduced colonization and infection with miconazole-rifampicin modified central venous catheters: a randomized controlled clinical trial. <i>The Journal of antimicrobial chemotherapy</i> 2004; 54(6): 1109-1115. <sup>175</sup>	Kein Bezug zur Fragestellung: Es handelt sich um eine andere Technologie. Die ZVK der Interventionsgruppe sind nicht mit Minocyclin beschichtet.

CDC = Centers for Disease Control and Prevention. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. ZVK = Zentraler Venenkatheter.

## 10.4.2 Ausgeschlossen aus der gesundheitsökonomischen Bewertung

Insgesamt wurden nach Durchsicht der Publikationen im Volltext zwölf Artikel aus der gesundheitsökonomischen Bewertung ausgeschlossen. In der folgenden Tabelle sind die ausgeschlossenen Publikationen mit den Ausschlussgründen gelistet.

**Tabelle 40: Ausgeschlossene Publikationen (gesundheitsökonomische Bewertung)**

Referenz	Ausschlussgrund
Bach A. Efficacy of antibiotic-coated central venous catheters, in: Critical Care Medicine, 27 (1999), Heft 6, S. 1217. <sup>5</sup>	Leserbrief
Raad I: Efficacy of antibiotic-coated central venous catheters, in: Critical Care Medicine, 27 (1999), Heft 6, S. 1217. <sup>6</sup>	Leserbrief
Bullano, MF, Petrolati, JM, La Rosa LA et al, Economic assessment of central venous catheters bonded with minocycline and rifampin, in: ASHP Midyear Clinical Meeting 34[Dec], S. 486. 1999. <sup>14</sup>	Keine publizierten Daten (nur als Zusammenfassung verfügbar)
Halton, KA, Cook D, Paterson DL et al. Cost-effectiveness of a central venous catheter care bundle, in: PLoS ONE, 5 (2010), Heft 9, S. 1-11. <sup>59</sup>	Interventionsalternative ist kein Katheter (sondern Schulung und Monitoring eines Hygienemaßnahmenbündels)
Saint S, Veenstra DL, Lipsky BA: The clinical and economic consequences of nosocomial central venous catheter-related infection: are antimicrobial catheters useful? in: Infection Control and Hospital Epidemiology: the Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America, 21 (2000), Heft 6, S. 375-380. <sup>145</sup>	Kein Alternativenvergleich (sondern Analyse der Auswirkungen von ZVK-bezogener Sepsis auf Versorgungskosten und Mortalität)
Wilton P Smith R, Coast J et al.: Strategies to contain the emergence of antimicrobial resistance: a systematic review of effectiveness and cost-effectiveness, in: Journal of Health Services Research & Policy, 7 (2002), Heft 2, S. 111-117. <sup>173</sup>	Keine gesundheitsökonomische Analyse von MR-Kathetern (sondern von Strategien zur Begrenzung von Resistenzen)
Wang H, Huang T, Jing J et al. Effectiveness of different central venous catheters for catheter-related infections: a network meta-analysis, in: The Journal of Hospital Infection, 76 (2010), Heft 1, S. 1-11. <sup>170</sup>	Keine gesundheitsökonomische Analyse

MR = Minocyclin/Rifampicin-beschichteter Katheter. ZVK = Zentraler Venenkatheter.



Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.