

# Clinical effectiveness and cost-effectiveness of central venous catheters treated with Minocycline and Rifampicin in preventing bloodstream infections in intensive care patients

## Abstract

The use of central venous catheters coated with antibiotics can avoid bloodstream infections with intensive care patients. This is the result of a scientific examination which has been published by the DIMDI. Costs could be also saved in this way. However, according to the authors, the underlying studies do not allow absolutely valid statements.

**Keywords:** anti-infective agents, bloodstream infection, catheters, central venous, HTA, intensive care patient, Minocycline, review, Rifampin

**Silke Neusser<sup>1</sup>**

**Eva Maria Bitzer<sup>1</sup>**

**Ingeborg Mieth<sup>1</sup>**

**Christian Krauth<sup>2</sup>**

1 ISEG – Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitssystemforschung, Witten, Germany

2 Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Hannover, Germany

## Summary

### Scientific background

Central venous catheters (CVC) are routinely used in intensive care medicine. They allow long-term and continuous administration of larger amounts of liquids and drugs, in particular infusion liquids which irritate veins. Further, they are used to monitor the central venous pressure. Extrapolations show that there are about 5 million CVC patient days in German intensive care units in 2010. CVC bear the risk of complications. A substantial risk is CVC-associated bloodstream infection, i.e. bloodstream infection relating to indwelling catheters. In Germany infection rates of 1.3 to 2.1 bloodstream infections per 1,000 CVC days are estimated. This implies 6,400 to 10,600 cases of CVC-associated bloodstream infections in 2010. Migration of skin germs at the injection site (while the CVC is attached or later via the catheter parts located at the outer surface, and subsequent colonisation of the catheter tip) is the most frequent route of infection. Infection rates are considerably reduced if hygiene rules are observed. In addition, antimicrobially treated CVC are available which promise a further reduction of infection rates. CVC coated with the antibiotics minocycline and rifampin (MR-CVC) are commercially available in Germany. Clinical studies suggest that infection rates are considerably reduced by MR-CVC. However, there are concerns about allergic reactions and a long-term development of resistances.

### Research questions

#### Medical evaluation

Do MR-CVC with a comparable compliance of hygiene requirements contribute:

- to a lower rate of bloodstream infections than standard CVC in intensive care patients?
- to a lower rate of bloodstream infections than other antimicrobially treated CVCs in intensive care patients?

#### Health economic evaluation

- Are MR-CVC cost-effective compared to alternative CVC (e. g. standard CVC or chlorhexidine, silver-sulfadiazine-coated [CHSS] catheters)?
- What are the effects on health care costs and mortality of intensive care patients if MR-CVC are used (instead of alternative CVC)?
- Does the use of MR-CVC result in cost savings (compared to alternative catheters)?

Further, the health economic evaluation includes an examination of the transferability to the German health care context.

### Ethical, social and legal aspects

- Which specific ethical, social and legal implications are to be considered regarding the usage of MR-CVC compared to standard CVC?
- Do RCT included into the medical evaluation indicate aspects such as allergic reactions to MR-CVC?

### Methods

A systematic literature search of 32 databases was conducted in September 2011 to evaluate medical effectiveness, cost-efficiency and to identify ethical, social and legal aspects of the utilization of MR-CVC in preventing bloodstream infections. The search was performed on English, German and French publications.

In a first step the titles and abstracts of identified publications were screened according to predefined selection criteria. In a second step the then selected publications were examined in full text. The selection of the literature was done by two independent reviewers. The methodological quality of included publications was assessed using extraction sheets specifically prepared for each research question.

### Medical evaluation

The systematic literature search identified 737 publications. 83 publications were selected to review the full text version for the medical evaluation. Furthermore, search results revealed an additional systematic review. In total, the systematic literature search revealed eight randomised controlled trials (RCT) and 18 systematic reviews. Due to the large number of systematic reviews only the seven latest ones were included for this evaluation. These reviews included the majority of the eight RCT.

Two of eight included RCT, are of good methodological quality (Level of evidence 1+). Another six RCT are flawed by systematic bias (Level of evidence 1-). In two RCT the systematic bias contributes to an underestimation of the protective effects of MR-CVC. In another four RCT systematic bias contributes to an overestimation as well as an underestimation of the protective effects of MR-CVC. All RCT include patients who are at risk or at high risk for infections. However, only three RCT include intensive care patients. One of these RCT is of good quality (level of evidence 1+). The other RCT with a good methodological quality includes intensive care patients only partly.

Despite distinct methodological differences all RCT show a protective effect of MR-CVC compared to standard CVC or other antimicrobially treated CVC. However, this beneficial effect does not reach statistical significance in most of the trials. This is the case for the primary outcome "CVC-related bloodstream infection" and the secondary outcome "CVC colonisation". Only two RCT address the secondary outcome "mortality caused by CVC-related bloodstream infection". In both trials this is a rare incident occurring only in the control group.

Only one RCT of good methodological quality compares MR-CVC with standard CVC. This trial includes only intensive care patients, the main target group of this medical evaluation. The relative risk for the outcome “CVC-related bloodstream infection” is 0.53 (0.20 to 1.39). For the outcome “CVC colonisation” the relative risk is 0.43 (0.26 to 0.70). The other studies show even higher protective effects which in some cases are statistically significant. However, these trials have a high risk of bias.

Another RCT of good methodological quality compares MR-CVC with other antimicrobially treated CVC. However, this trial only partly includes intensive care patients. For the control group extraluminally CHHS impregnated CVC were used. For the outcome “CVC-related bloodstream infection” the relative risk is 0.09 (0.01 to 0.68) and for the CVC colonisation the relative risk is 0.38 (0.25 to 0.56).

All seven systematic reviews conducted a metaanalysis including most or all eight RCT. The pooled results suggest a protective effect of MR-CVC.

## Discussion

Despite distinct methodological differences and heterogeneous study populations all RCT show a protective effect of MR-CVC compared to standard CVC or other antimicrobially treated CVC. However, this beneficial effect does not reach statistical significance in most of the trials. Reflecting back on the research questions, the medical evaluation suggests that MR-CVC with a comparable compliance of hygiene requirements contribute:

- to a lower rate of bloodstream infections than standard CVC in intensive care patients.
- to a lower rate of bloodstream infections than other antimicrobial treated CVC in intensive care patients.

However, it is remarkable that no RCT has been performed since 2002. The large number of systematic reviews indicates uncertainties which could not be resolved by any of the RCT reviewed for this evaluation. For example, the authors of the systematic reviews specifically discuss unresolved question regarding the emergence of resistance to minocycline or rifampin. Additionally, it has to be noted that all RCT were supported by the manufacturer of MR-CVC, and five RCT were conducted by the same group of authors.

## Health economic evaluation

Twelve publications of the 737 articles identified during the first step of the literature search process were selected for a full text review. Five relevant publications were identified: a systematic review, a cohort study, and three decision models. An additional systematic literature search regarding central parameters of the included decision models was conducted to assess the models' quality. Relevant parameters of the decision models are additional length of stay, additional costs, and attributable mortality due to CVC-associated bloodstream infections.

Overall, 13 relevant publications were identified: ten studies cover additional length of stay, eight studies additional costs, and 10 studies focus on attributable mortality of CVC-associated bloodstream infections.

All four studies examining the cost-effectiveness of the intervention “MR-CVC as a means to prevent bloodstream infections” report cost savings due to the use of MR-CVC. Cost savings of 103 to 246 euro are reported.

Two of the decision models are lifetime analyses and consider mortality and quality-adjusted life years (QALY). The models find QALY-gains of 1.6 to 34 QALY per 1,000 patients.

## Discussion

The decision models are based on conservative assumptions concerning additional costs of CVC-associated bloodstream infections. However, only the latest model includes the most recent literature on additional costs due to bloodstream infections. The latest publications report considerably lower additional costs (and conversely lower saving potentials by avoiding bloodstream infections) than previous literature.

Study results on attributable mortality of CVC-associated bloodstream infections (which are included in the different decision models) are heterogeneous and report attributable mortality rates between 1.8% and 35.0%. In most studies attributable mortality is not significant. Thus, no clear statements concerning attributable mortality can be derived.

Regarding the health economic questions, it can be stated that

- MR-coated CVC induce cost savings of about 100 euro per patient.
- QALY-gains due to MR-coated CVC are small if they exist at all.

The health economic studies prove that the cost savings rise with increasing number of catheter days, which means that the potential for cost savings due to MR-coated CVC is increasing as well.

## Ethical, social and legal aspects

The search results were screened for publications on ethical, social and legal aspects in the context of MR-CVC. Additionally, eight RCT included in the medical evaluation were examined for information on allergic reactions and the development of resistance to minocycline or rifampin. The systematic literature search identified no articles explicitly dealing with ethical, social or legal aspects concerning MR-CVC.

Side effects are addressed by two of the eight RCT. Both RCT report that no allergic reactions have occurred during the trial.

With regard to the kind of organisms usually colonising CVC, the RCT included into the medical evaluation show that: MR-CVC in the intervention group are more prone to a colonisation by *Candida* species than CVC in the

control groups. However, regarding the clinically relevant outcome “CVC-related bloodstream infection” no indication for stronger involvement of *Candida* spp. was found. Half of the RCT included into the medical evaluation examine the emergence of resistance to minocycline and rifampin. None of these studies indicated the development of resistance to either agent. However, it should be noted that a rather small number of strains were tested. The risk of the emergence of resistance to minocycline and rifampin is discussed by five of the seven systematic reviews included in the medical evaluation. The authors conclude that more research is needed to clarify this aspect.

## Discussion

The problem of side effects and the risk of the emergence of resistance to minocycline and rifampin are only partly addressed in the RCT. Yet, the systematic reviews discuss further requirements of clarification. While in-vitro studies indicate the risk of the development of resistance, the RCT suggest no such risk. However, due to the rather small sample size the RCT are not able to record rare incidents.

## Conclusions

The utilization of MR-CVC shows protective effects and contributes to cost savings. Nevertheless, the application of this technology can not be recommended without limitations. It should be noted that no RCT has been performed since 2002 and that all available RCT were supported by the manufacturer of MR-CVC. Additionally, five of the eight RCT are conducted by the same group of authors. The large number of systematic reviews indicates uncertainties, especially regarding the risk of the devel-

opment of resistance to minocycline and rifampin. One reason is that in-vitro studies did find indications for the emergence of resistance against these antibiotics.

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

### Corresponding author:

Silke Neusser  
ISEG – Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitssystemforschung, Alfred-Herrhausen-Str. 44, 58455 Witten, Germany  
neusser@iseg.org

### Please cite as

Neusser S, Bitzer EM, Mieth I, Krauth C. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of central venous catheters treated with Minocycline and Rifampicin in preventing bloodstream infections in intensive care patients. *GMS Health Technol Assess.* 2012;8:Doc08.  
DOI: 10.3205/hta000106, URN: urn:nbn:de:0183-hta0001062

### This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2012-8/hta000106.shtml>

Published: 2012-10-18

The complete HTA Report in German language can be found online at: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta329\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta329_bericht_de.pdf)

### Copyright

©2012 Neusser et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

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

## Zusammenfassung

Der Einsatz bestimmter Antibiotika-beschichteter Venenkatheter kann bei Intensivpatienten Blutbahninfektionen vermeiden. So das Ergebnis einer wissenschaftlichen Untersuchung, die das DIMDI veröffentlicht hat. Auch ließen sich damit Kosten einsparen. Allerdings erlauben, laut den Autoren, die zugrunde gelegten Studien keine uneingeschränkt gültigen Aussagen.

**Schlüsselwörter:** antiinfektiöse Mittel, Blutstrominfektion, HTA, Intensivpatient, Katheter, Minocyclin, Review, Rifampin, zentralvenös

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

1 ISEG – Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitssystemforschung, Witten, Deutschland

2 Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Hannover, Deutschland

## Kurzfassung

### Wissenschaftlicher Hintergrund

Zentrale Venenkatheter (ZVK) werden in der Intensivmedizin routinemäßig eingesetzt. Sie ermöglichen die langfristige und kontinuierliche Verabreichung von größeren Flüssigkeitsmengen und Medikamenten, insbesondere von stark venenreizenden Infusionsflüssigkeiten, sowie die Überwachung des zentralen Venendrucks. Hochgerechnet ergeben sich in Deutschland für 2010 ca. 5 Millionen ZVK-Patiententage in intensivmedizinischer Betreuung.

ZVK sind mit Komplikationsrisiken verbunden. Ein wesentliches Risiko ist eine ZVK-assoziierte Blutbahninfektion, d. h. eine Blutbahninfektion, die im Zusammenhang mit einem liegenden Katheter auftritt. In Deutschland wird eine Infektionsrate von 1,3 bis 2,1 Blutbahninfektionen pro 1.000 ZVK-Tagen angenommen, was 2010 ca. 6.400 bis 10.600 Fälle an ZVK-assoziierten Blutbahninfektionen bedeutet. Das Eindringen von Hautkeimen an der Einstichstelle (bei der Anlage des ZVK oder später über den an der Außenfläche liegenden Katheteranteil und die anschließende Besiedlung der Katheterspitze stellen den häufigsten Infektionsweg dar.

Durch die Einhaltung von Hygieneregeln lassen sich die Infektionsraten deutlich reduzieren. Darüber hinaus existieren antimikrobiell beschichtete bzw. imprägnierte ZVK, die eine Reduktion der Infektionsraten versprechen. In Deutschland sind ZVK kommerziell verfügbar, die an der Katheteroberfläche mit den Antibiotika Minocyclin und Rifampicin beschichtet sind (MR-beschichtete ZVK). In klinischen Studien wird vermutet, dass die Infektionsraten durch MR-beschichtete Katheter deutlich gesenkt werden können. Allerdings werden allergische Reaktionen und langfristig Resistenzenentwicklungen befürchtet.

### Fragestellung

#### 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?

#### Ökonomische Bewertung

- Wie ist die Kosteneffektivität von MR-beschichteten ZVK gegenüber alternativen ZVK (z. B. herkömmlichen Kathetern oder Chlorhexidin, Silber-Sulfadiazin (CHSS)-Kathetern)?
- Welche Auswirkungen haben MR-beschichtete ZVK (verglichen mit alternativen ZVK) auf die Behandlungs-

kosten 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.

#### Ethische, soziale und juristische Aspekte

- 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 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) konkrete Hinweise zu Aspekten wie allergische Reaktionen im Zusammenhang mit dem Einsatz MR-beschichteter ZVK?

#### Methodik

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 im September 2011 eine systematische Literaturrecherche in 32 medizinischen Datenbanken durchgeführt. Die Suche erstreckt sich die Suche auf den gesamten verfügbaren Zeitbereich der jeweiligen Datenbank und ist auf die Sprachen Deutsch, Englisch und Französisch beschränkt. Aufgrund der insgesamt überschaubaren Trefferzahl und auch, um aktuelle, evtl. noch nicht vollständig in den Datenbanken verschlagwortete Publikationen nicht zu übersehen, wird auf die Verwendung der spezifischen Suchmodule des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) verzichtet.

In einem ersten Schritt werden die Treffer anhand von Selektionskriterien auf der Basis von Titel und Abstract geprüft. Im zweiten Schritt wird die Relevanz der Publikationen auf der Basis der Volltextversion bewertet. Die Selektion erfolgt in jedem Schritt durch zwei unabhängige Reviewer.

Die methodische Qualität der einbezogenen Publikationen wird für die medizinische und die ökonomische Bewertung anhand vorbereiteter, für die jeweilige Themenstellung geeigneter Extraktionsformulare erfasst.

#### Medizinische Bewertung

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 einbezogen. Zusätzlich ergaben sich aus der Recherche Hinweise auf eine weitere systematische Übersichtsarbeit. Insgesamt erfüllen acht RCT und 18 systematische Übersichtsarbeiten die Einschlusskriterien. Aufgrund der großen Zahl der Übersichtsarbeiten

werden lediglich die sieben aktuellsten, die auch einen Großteil der RCT einbeziehen, für die Bewertung berücksichtigt.

Zwei der acht RCT weisen eine gute methodische Qualität auf (Evidenzstufe 1+). Die übrigen sechs RCT sind mit der Gefahr systematischer Verzerrungen behaftet (Evidenzstufe 1-), die bei zwei RCT eher dazu führen dürften, dass die protektiven Effekte MR-beschichteter ZVK unterschätzt werden, und bei vier RCT dazu beitragen, dass protektive Effekte unter- sowie überschätzt werden. In allen Studien werden Patienten mit erhöhtem oder stark erhöhtem Infektionsrisiko eingeschlossen. Allerdings beziehen lediglich drei RCT ausschließlich intensivmedizinisch betreute Patienten ein, darunter ein RCT der Evidenzstufe 1+. Das andere RCT mit methodisch guter Qualität schließt nur zum Teil intensivmedizinisch betreute Patienten ein.

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“ sowie für das primäre Outcome „ZVK-bezogene Blutbahninfektion“. Zum sekundären Outcome „Mortalität aufgrund ZVK-bezogener Blutbahninfektion“ werden lediglich in zwei RCT Angaben gemacht. In beiden Studien handelte es sich um ein seltenes Ereignis, das lediglich in der Kontrollgruppe auftrat. Für den Vergleich MR-beschichteter ZVK mit herkömmlichen ZVK zeigt sich in dem qualitativ gut gemachten RCT, das am ehesten auf die Zielgruppe dieser Arbeit übertragbar ist, für das Outcome „ZVK-bezogene Blutbahninfektion“ ein relatives Risiko von 0,53 (0,20 bis 1,39) und für das Outcome „ZVK-Kolonisation“ ein relatives Risiko von 0,43 (0,26 bis 0,70). Die übrigen RCT weisen noch deutlichere, teilweise auch statistisch signifikante protektive Effekte auf, sind aber auch mit einem hohen Risiko für systematische Verzerrungen behaftet.

Für den Vergleich MR-beschichteter ZVK mit anderen antimikrobiell beschichteten ZVK liegt ein qualitativ gut gemachtes RCT vor, dessen Studienpopulation sich allerdings nur teilweise in intensivmedizinischer Betreuung befand. In der Kontrollgruppe wurden ZVK eingesetzt, die an der Außenseite mit CHSS beschichtet waren. In dieser Studie ergibt sich für das Outcome „ZVK-bezogene Blutbahninfektion“ ein relatives Risiko von 0,09 (0,01 bis 0,68) und für das Outcome „ZVK-Kolonisation“ ein relatives Risiko von 0,38 (0,25 bis 0,56).

Auf der Basis aller bzw. einem Großteil dieser acht RCT führen die sieben berücksichtigten systematischen Übersichtsarbeiten Metaanalysen durch und bestätigen die protektiven Effekte der MR-beschichteten ZVK.

## Diskussion

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“ sowie 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.

Auffallend ist, dass seit 2002 kein weiteres RCT durchgeführt wurde. 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 der Übersichtsarbeiten insbesondere die ungeklärte Situation hinsichtlich möglicher Resistenzbildungen angeführt. Zudem sollte beachtet werden, dass alle bislang vorliegenden RCT mit Unterstützung der Herstellerfirma durchgeführt wurden und dass fünf der acht Studien aus demselben Autorenkollektiv stammen.

## Gesundheitsökonomische Bewertung

Von den für die Erstselektion eingeschlossenen 737 Publikationen werden insgesamt zwölf als potenziell relevant für die gesundheitsökonomische Bewertung eingestuft und einer Volltextsichtung unterzogen. Insgesamt werden fünf relevante Publikationen identifiziert: ein systematisches Review, eine Kohortenstudie und drei Entscheidungsmodelle. Darüber hinaus wird eine eigene systematische Literaturrecherche zu zentralen Parametern der eingeschlossenen Entscheidungsmodelle durchgeführt, um deren Qualität einschätzen zu können. Es handelt sich dabei um die Parameter zusätzliche Verweildauer, Zusatzkosten und attributable Mortalität von ZVK-assoziierten Blutbahninfektionen. Insgesamt werden 13 relevante Publikationen identifiziert: zehn Studien thematisieren die zusätzliche Verweildauer, acht Studien behandeln die Zusatzkosten und zehn Studien die attributablen Kosten von ZVK-assoziierten Blutbahninfektionen.

Alle vier Studien zur Kosteneffektivität der Intervention „MR-beschichtete ZVK zur Prävention von Blutbahninfektionen“ kommen zu Kosteneinsparungen durch den Einsatz MR-beschichteter ZVK. Die Kosteneinsparungen liegen dabei zwischen 103 Euro und 246 Euro pro Patient. Zwei Entscheidungsmodelle sind Lebenszeitanalysen und berücksichtigen Mortalität sowie qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALY). Die Modelle errechnen QALY-Gewinne von 1,6 bis 34 QALY pro 1.000 Patienten.

## Diskussion

Die Entscheidungsmodelle gehen von relativ konservativen Annahmen bezüglich der Zusatzkosten von ZVK-assoziierten Blutbahninfektionen aus. Allerdings wird nur in dem neuesten Modell die aktuelle Literatur zu den Zusatzkosten durch Blutbahninfektionen berücksichtigt. Mittlerweile werden geringere Zusatzkosten ausgewiesen (was umgekehrt ein geringeres Einsparpotenzial durch die Vermeidung von Blutbahninfektionen bedeutet).

Die Studienergebnisse zur attributablen Mortalität von ZVK-assoziierten Blutbahninfektionen (die in die Entscheidungsmodelle eingehen) sind heterogen und weisen attributable Mortalitätsraten von 1,8% bis 35% auf. In den meisten Studien wird die ausgewiesene attributable Mortalität nicht signifikant. Insofern sind auch keine eindeutigen Aussagen zur attributablen Mortalität möglich. Bezogen auf die gesundheitsökonomischen Forschungsfragen zeigt sich, dass

- MR-beschichtete ZVK zu Kosteneinsparungen führen, die bei ca. 100 Euro pro Patient liegen.
- QALY-Gewinne durch MR-beschichtete ZVK, wenn überhaupt, dann gering ausfallen.

In den gesundheitsökonomischen Studien wird auch gezeigt, dass die Kosteneinsparungen zunehmen, je länger ein ZVK liegen muss, weil das Infektionsrisiko mit längerer Liegedauer ansteigt und damit ein größeres Potenzial für Kosteneinsparungen durch MR-beschichtete ZVK besteht.

## Ethische, soziale und juristische Aspekte

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

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

Nur zwei der acht RCT gehen auf das Thema Nebenwirkungen ein und berichten, dass es nicht zu allergischen Reaktionen kam.

Bezogen auf eine mögliche Verschiebung des Erregerspektrums zeigt sich 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.

Die Hälfte der RCT, die für die medizinische Bewertung einbezogen wird, untersucht, ob sich Resistenzen der Mikroorganismen gegen Minocyclin und Rifampicin her-

ausbilden. Dabei zeigen sich keine Hinweise auf Resistenzentwicklung. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in den RCT eine eher kleine Anzahl an Erregerstämmen auf eine Resistenzentwicklung hin untersucht wurde. Unter den sieben aktuelleren Übersichtsarbeiten thematisieren fünf das Risiko möglicher Resistenzentwicklungen. Dabei kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Resistenzproblematik noch nicht eindeutig geklärt ist.

## Diskussion

Die Problematik möglicher Nebenwirkungen sowie das Risiko möglicher Resistenzentwicklungen werden in den acht RCT allenfalls ansatzweise angesprochen. Dabei spiegelt sich in den Diskussionen der aktuelleren Übersichtsarbeiten, dass hinsichtlich dieser Aspekte weiterhin Klärungsbedarf besteht. Während In-vitro-Studien durchaus Hinweise auf eine Resistenzentwicklung geben, zeigen sich in den berücksichtigten RCT keine derartigen Hinweise. Allerdings stellen diese RCT nicht zuletzt aufgrund der geringen Stichprobengröße ein ungeeignetes Instrument dar, um seltene Ereignisse, wie allergische Reaktionen und Resistenzentwicklungen, zu erfassen.

## Schlussfolgerungen

Die Anwendung MR-beschichteter ZVK weist protektive Effekte auf und kann zu Kosteneinsparungen beitragen. Dennoch kann ihr Einsatz nicht uneingeschränkt empfohlen werden. Auffallend ist, dass seit 2002 keine weiteren RCT durchgeführt wurden, dass alle bislang vorliegenden RCT mit Unterstützung der Herstellerfirma entstanden und fünf der acht Studien aus demselben Autorenkollektiv stammen. Auch 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 durchaus Hinweise auf eine Resistenzentwicklung. 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.

## Korrespondenzadresse:

Silke Neusser  
ISEG – Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitssystemforschung, Alfred-Herrhausen-Str. 44, 58455 Witten, Deutschland  
neusser@iseg.org

## Bitte zitieren als

Neusser S, Bitzer EM, Mieth I, Krauth C. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of central venous catheters treated with Minocycline and Rifampicin in preventing bloodstream infections in intensive care patients. *GMS Health Technol Assess.* 2012;8:Doc08.  
DOI: 10.3205/hta000106, URN: urn:nbn:de:0183-hta0001062



**Artikel online frei zugänglich unter**

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2012-8/hta000106.shtml>

**Veröffentlicht:** 18.10.2012

**Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum  
kostenlosen Download zur Verfügung unter:**

[http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta329\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta329_bericht_de.pdf)

**Copyright**

©2012 Neusser et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.