

MULTISTAR

Produktmonographie

“Übersicht zur Problematik
der Katheter-assoziierten Infektionen
– unter besonderer Berücksichtigung
Rifampicin/Miconazol-inkorporierter
Katheter”

Ein Beitrag von Privatdozent
Dr. Dr. J. M. Schierholz



Katheter-assoziierte Infektionen - Ausmaß des Problems

Mindestens jeder zweite Intensivpatient erhält einen zentralen Venenkatheter (ZVK). Bei nahezu 30 Millionen jährlich implantierten ZVK in den USA liegt die Rate der katheterassoziierten Sepsis (CRBSI) bei 1,4-4/1000 Kathetertagen, die Letalitätssrate variiert je nach Literaturangabe und Patientenkollektiv zwischen 0,3 und 24% (1). Die bei weitem häufigsten Infektionserreger sind koagulase-negative Staphylokokken, S.aureus gefolgt von Enterobakterien und Candida.

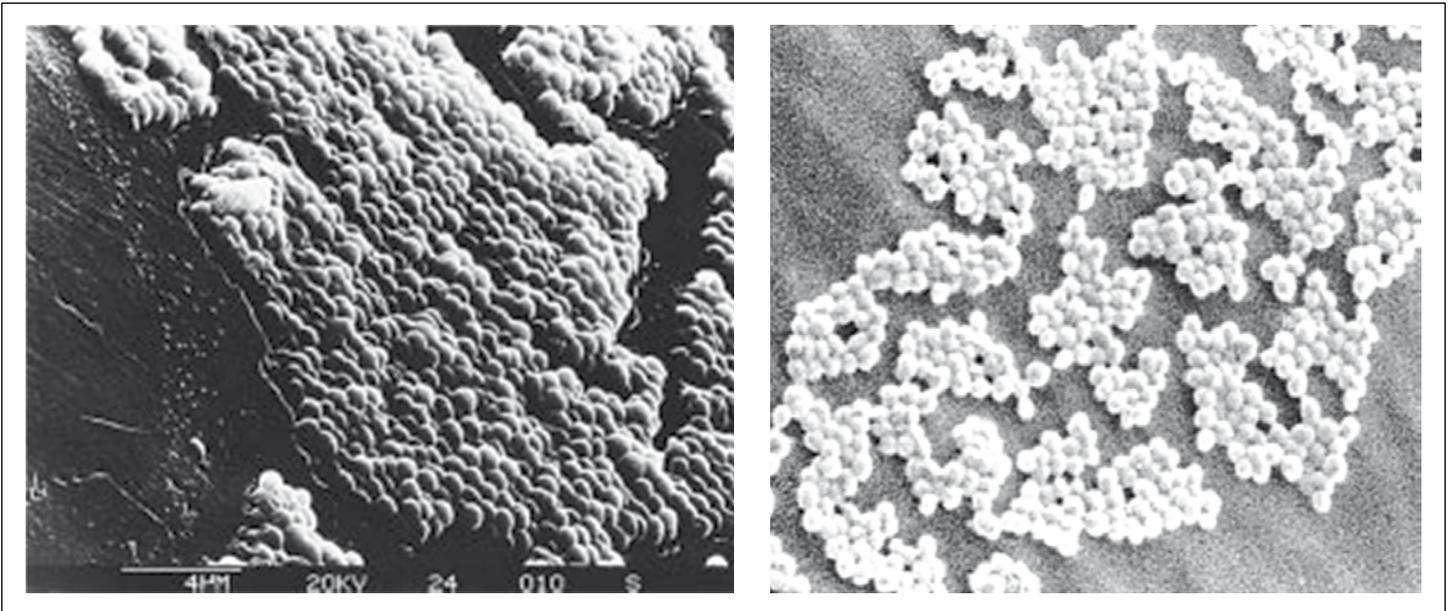


Abb. 1: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Staphylokokken, welche eine Katheteroberfläche kolonisieren (aus 2)

Besonders gefährdete Patientengruppen

Einige Patientengruppen sind besonders anfällig für Katheter-assoziierte Infektionen, da sie entweder besonders schwer krank sind und deshalb länger einen zentralen Zugangsweg benötigen und/oder ihr Immunsystem beeinträchtigt ist. Dies sind vor allem hämatologisch-onkologische Patienten, Dialysepatienten, Transplantationspatienten und insbesondere Patienten der Pädiatrie/Neonatalogie aufgrund des unausgereiften Immunsystems.

Eine Infektion bzw. Sepsis dieser Intensivpatienten ist besonders gravierend, da die Folgen einer Infektion medizinisch besonders schwerwiegend und ausgesprochen kostenintensiv sind. Deshalb wird ein Einsatz Antibiotika-beschichteter Katheter insbesondere für diese besonders gefährdeten Populationen in den internationalen Guidelines empfohlen; Medicare hat die Prävention dieser Infektionen 2007 zur Priority Area erklärt.

Häufigkeit der Rate einer Katheter-assoziierten Sepsis besonders gefährdeter Patientengruppen:

Onkologie/Transplantation: 2-8 CRBSI/1000 Kathetertage: Hämatologisch-onkologische Patienten sind besonders gefährdet (3)

Onkologische Pädiatrie: 4-20 CRBSI/1000 Kathetertage, 89% aller Septikämien in der onkologischen Pädiatrie sind mit zentralen Venenkathetern assoziiert (4).

Neonatalogie:	4,4-17 CRBSI/1000 Kathetertage (5)
Pädiatrie:	4,4 CRBSI /1000 Kathetertage bei >2500g Körpergewicht, CRBSI 12,8-25/1000 bei <1000g (6-8) Anteil von Candidainfektionen mit mehr als 10% in einer Studie mit über 110.000 Patienten sehr hoch (9)!
Dialyse:	4,8-8,5 BSI/1000 Kathetertage (10)
Parenterale Ernährung:	5-8 CRBSI/1000 Kathetertage (10, 11)
Verbrennungen:	15-30/1000 Kathetertage (12)

Medizinische Folgen Katheter-assoziiertes Infektionen und deren Kosten – Kostenreduktionspotential durch den gezielten Einsatz beschichteter Katheter

Folgen einer Infektion/Sepsis:

- ▶ Verlängerung des intensivmedizinischen Aufenthaltes um bis zu 6,5 Tage,
- ▶ Verlängerung der Krankenhausverweildauer um insgesamt bis zu 12,5 Tage
- ▶ Mehraufwand von mehr als 4,000-59,000\$ (Median 18,000\$) pro Fall (13-15)

Die mit Infektionen / Sepsis assoziierten Kosten können 20-40% der medizinischen Gesamtkosten einer Intensivstation ausmachen; durch die intensive Antibiotikatherapie bei einer Katheter-assoziierten Sepsis steigt zwangsläufig der Resistenzdruck gegen die First-line Antibiotika.

Kostenreduktion durch signifikante Risiko-reduktion

Bei der Annahme der Risikoreduktion von 75% sind bei 9 CRBI/1000 Kathetertagen 15 beschichtete ZVK notwendig um eine CRBSI zu verhindern (16) im Vergleich zu der Annahme einer niedrigen CRBSI-Rate von 2/1000 Kathetertagen mit ca. 80 antimikrobiellen ZVK (80=NNT=number needed to treat). Dickson und Lockenhull errechneten einen Kostenvorteil von 227\$/ eingesetzten anti-mikrobiellen Katheter bei einer hohen CRBSI Rate (17).

Der Aufpreis der Verwendung antimikrobieller Katheter wird schon bei einer NNT von 50 (mittlere CRBSI Rate) bei der Verhinderung nur eines Sepsisfalles signifikant amortisiert. Halton et al. (39) errechneten bei einer Verhinderung von 15 Sepsisfällen pro 1000 Rifampicin-beschichteter Katheter eine hochsignifikante Kostenersparnis unter der Annahme der Einsparung von 2,4 ICU- und 7,5 stationären Krankenhaustagen pro Kathetersepsis.

In der Studie von Lorente erwiesen sich die Rifampicin-Miconazol-Katheter trotzdem als deutlich kosteneffektiv, obwohl die Kosten von insgesamt 12.000€ für die Behandlung von insgesamt 8 Katheter-assoziierten Sepsisfällen in der Kontrollgruppe extrem konservativ gerechnet waren (Durchschnittskosten/RifMic-Kathetertag €11.51 vs. €16.54 Kontrollgruppe) (18).

Präventionsansätze - State of the Art

Durch die Verbesserung von Hygiene- und Pflegestandards, die kritische Indikationsstellung einer zentralvenösen Katheterisierung sowie die bedarfsgerechte Auswahl des Kathetertyps und des Punktionsortes konnte eine signifikante Reduktion katheter-assoziiert Infektionen herbeigeführt werden (1, 2).

Weltweit werden aktuell folgende Maßnahmen gebündelt: Fortbildung, Handhygiene, Vermeidung von Femoralkathetern, max. sterile Insertionsbedingungen, CHX-Hautdesinfektion, strikte Katheterpflege, strenge Indikationsstellung, zeitige Entfernung ZVK (10). Weiterhin empfehlen mehrere Arbeitsgruppen darüber hinaus den gezielten Einsatz antiseptikahaltiger Katheterdressings oder die Instillation von Antiseptika/Antibiotika in Katheter-Lumina auch wenn dies nicht einheitlich in den Guidelines empfohlen wird (10).

Von allen präventiven Einzelmaßnahmen ist die antimikrobielle ZVK-Beschichtung am effektivsten (10). Mindestens 32-38% der US-amerikanischen Kliniken setzten deshalb schon in 2006 routinemäßig antimikrobielle ZVK ein (19).

Technologisches Prinzip der antimikrobiellen Antibiotikamodifikation

Der innovative Ansatz der Kathetermodifikation besteht in der molekulardispersen Sättigung des gesamten Kathetermaterials mit beiden antimikrobiellen Wirkstoffen. Das Kathetermaterial (Polyurethan, Silikon) dient jeweils als Reservoir und gibt nach Implantation die Wirkstoffe gezielt lokal ab. Das sorgt für eine langandauernde Freisetzung der Substanzen in ausreichend hoher, lokaler Konzentration ("slow release"), sowohl intra- als auch extraluminal (10). Aufgrund der Auswahl der Wirkstoffe in Kombination mit den verwendeten Kunststoffen kommt es zu keinen Inkompatibilitäten mit den gängigen Infusionslösungen.

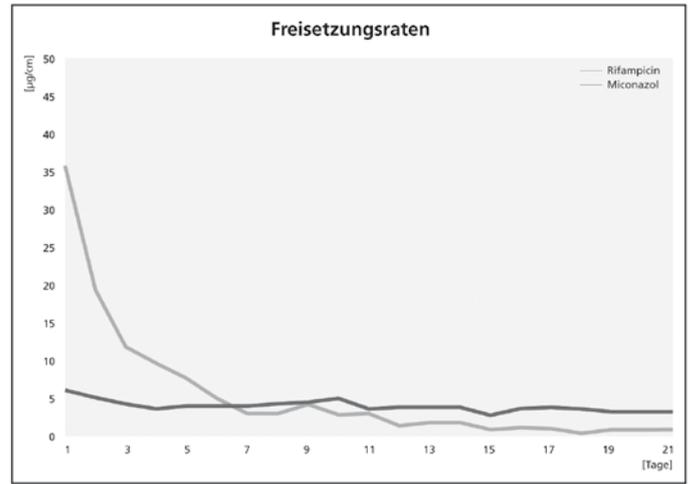


Abb. 2: Wirkstofffreisetzung und Funktionsweise des Slow Release Systems (20)

Durch die molekulardispere Sättigung des gesamten Kathetermaterials sind die Abgaberraten deutlich höher als bei konventionellen Beschichtungen und führen zu deutlich größeren antimikrobiellen Hemmhöfen und zu einer deutlich längeren antimikrobiellen Halbwertszeit von nahezu 3 Wochen im Gegensatz zu 4-6 Tagen bei dem Vergleich zu extern Chlorhexidin- Silber-sulfadiazin-beschichteten-Katheter (aus 20):

Vergleichende Labortests zur Wirksamkeit antimikrobieller Katheter

Mikroorganismen	Hemmhof (mm)	
	Rifampicin - Miconazol	CSS
S. epidermidis (n = 106)	33.0 ± 6.0	16.1 ± 1.5
S. aureus (n = 15)	26.0 ± 3.1	13.0 ± 1.2
E. faecalis (n = 8)	17.0 ± 3.5	7.0 ± 3.0
P. aeruginosa (n = 8)	10.9 ± 4.0	3.0 ± 2.0
E. coli (n = 3)	14.5 ± 3.2	11.0 ± 3.1
Enterobacter sp.(n = 2)	11.0 ± 3.0	5.3 ± 1.2
C. albicans (n = 3)	14.0 ± 3.1	6.9 ± 2.1

Hemmhofvergleich mit Chlorhexidin- und Silber-Sulfadiazin-beschichtetem Katheter (CSS).

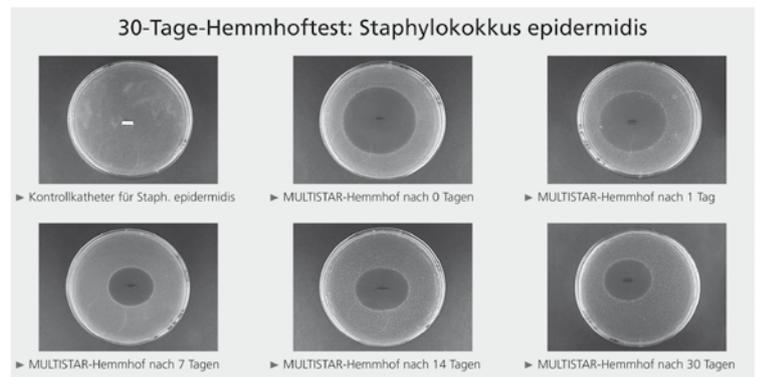


Abb. 3: Hemmhöfe der Rifampicin-Miconazolkatheter gegenüber CSS Kathetern

In der klinischen Studie von Yucel et al. (21) wurden die explantierten Katheter auf ihre antimikrobielle Restwirksamkeit hin überprüft und die obigen in vitro-Ergebnisse bestätigt:

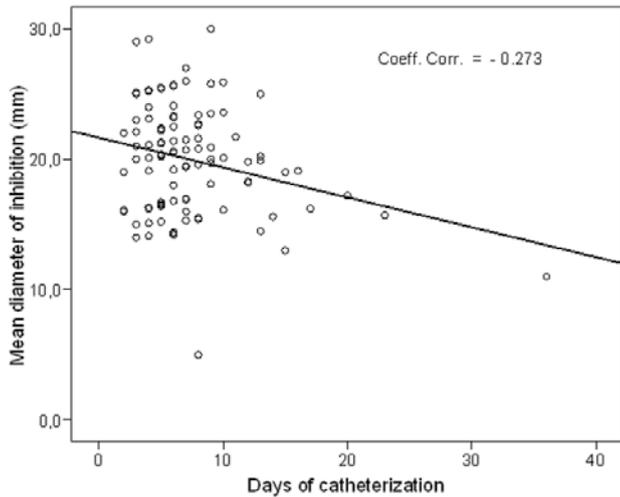


Abb. 4: Hemmhöfe (mm) der explantierten ZVK in der Studie von Yucel et al (22).

Auch nach 3 Wochen Liegezeit waren die Katheter noch hochwirksam und zeigten zu 95% Hemmhöfe >15mm und zu 99% > 10mm, welches als prädiktiv für klinische Wirksamkeit angesehen wird (22).

Kombination von Rifampicin und Miconazol als ideale Kombinationspartner

Rifampicin ist hochwirksam gegen schnell wachsende als auch gegen stoffwechsellinaktive Mikroorganismen in Biofilmen (20, 28). Miconazol zeigt neben seiner fungiziden Wirkung auch eine deutliche Hemmwirkung gegenüber grampositiven Keimen mit MIC90 Werten bei *S. aureus* von 0,5-1µg/ml und bei *S. epidermidis* von 1-2 µg/ml, welches bei Hautinfektionen mit Staphylokokkenbeteiligung klinisch relevant ist (23). Die Miconazolwirkung gegen Staphylokokken beruht auf Hemmung der Polyisoprenoidsynthese welche für die Biosynthese von bakteriellen Zellwand-Peptidoglykanen notwendig ist; der Vitamin K Hemmung, der Akkumulation reaktiver oxidativer Species (ROS) als auch der Störung der Membranfunktionalität (24).

Der kombinierte antimikrobielle Effekt von Rifampicin und Miconazol basiert aus pharmakodynamischer Sicht auf der sequentiellen Wirkung beider Substanzen mit einer initialen, direkten Membranschädigung durch Miconazol, einem besseren Anfluten von Rifampicin in die Bakterienzelle mit der nachfolgenden Hemmung der bakteriellen RNA-Polymerase (20).

Die Kombination aus den beiden Substanzen führt zu wirksamen Effekten gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen wie Staphylokokkokken, Enterobacteriaceae und vor allem Candida. Die antimykotische Aktivität der Modifikation als Alleinstellungsmerkmal gegenüber den Rifampicin-Minocyclinkathetern wurde inzwischen von Geyik et al. bestätigt (25).

Klinische Wirksamkeit

In der klinischen Studie von Yucel et al. erhielten 223 Intensivpatienten entweder unbeschichtete Kontroll- oder Antibiotika-Katheter (21). Die Kolonisationsrate (>15 CFU) wurde statistisch signifikant von 38 / 105 ZVK (36,2%) in der Prüfgruppe auf 6 CC / 118 ZVK (5,1%) um 86% ($p < 0,0001$) reduziert, die lokale Infektionsrate um 75% ($p < 0,002$) gesenkt (Abb. 5, 6 und 7):

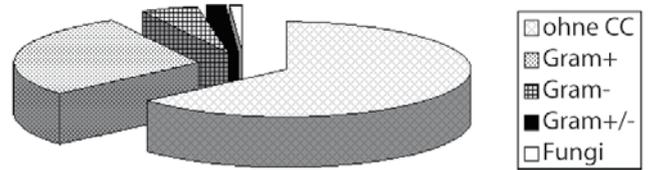


Abb. 5: Kolonisationsraten der unbeschichteten ZVK (CC: Catheter Colonization)

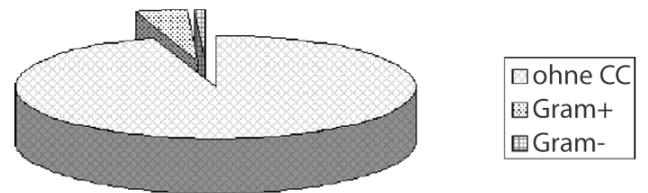


Abb. 6: Kolonisationsraten der beschichteten ZVK

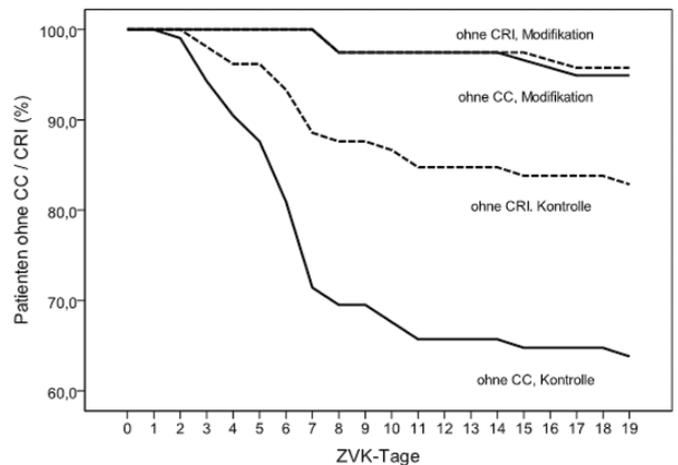


Abb. 7: Rate der Katheter ohne Kolonisation(CC) und ohne Infektion(CRI) vs. Katheterliegedauer (aus 22).

Lediglich eine Katheter-assoziierte Sepsis wurde in der Kontrollgruppe festgestellt. Das Risiko einer Infektion konnte bei onkologischen Patienten mit dem beschichteten Katheter um 91,4% gesenkt werden. Durch die Anwendung des antibakteriellen ZVK wird im Vergleich zum Standardkatheter die Chance für eine Katheterbesiedlung (= odds ratio) insgesamt auf rund 1/10 gesenkt. Die Anzahl der Patienten ohne signifikante Kolonisation als auch ohne Infektion blieb auch nach 3 Wochen Insertionsdauer im Gegensatz zu den Kontrollkathetern bei über 90% (Abb. 7)

In der klinischen Studie von Lorente et al. konnte an einem Kollektiv von insgesamt 425 Patienten mit Jugularis- oder Femoraliszugang eine statistisch signifikante Senkung der Katheter-assoziierten Sepsis durch den Einsatz der beschichteten Katheter erreicht werden: Im Gegensatz zu den Standardkathetern kam es auch bei Liegezeiten >3 Wochen zu keinem einzigen Sepsisfall (0 vs 8,6/1000 Kathetertage) (26):

84,6% für die Kolonisierung und 75% für die lokale Infektion und zeigte damit eindeutig klinische Überlegenheit (Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht zu kontrollierten klinischen Studien antimikrobieller zentralvenöser Katheter: Relative Risk Reduction = (RRR) der Kolonisationsrate (nach (27)).

1st Autor	Year	Ref.	Groups	N1/N2	RRR
Raad	1997	28	RMI/STD	130/136	69.2%
Chatzinikolaou	2003	30	RMI/STD	66/64	20.0%
Leon	2004	31	RMI/STD	187/180	56.8%
Hanna	2004	32	RMI/STD	-	-*
Darouiche	1999	29	RMI/CSS	356/382	65.2%
Fraenkel	2006	33	RMI/SPC	280/294	40.0%
Darouiche	2005	34	RMI/STD	166/146	10.7%
Yücel	2004	21	RMO/STD	118/105	84.6%

CVCs studied: STD: standard without drugs, RMI: rifampicin-minocycline, RMO: rifampicin-miconazole, CSS: chlorhexidine silver-sulfadiazine, SPC: silver/platinum/carbon. N: number of patients per group
* only bloodstream infection reported

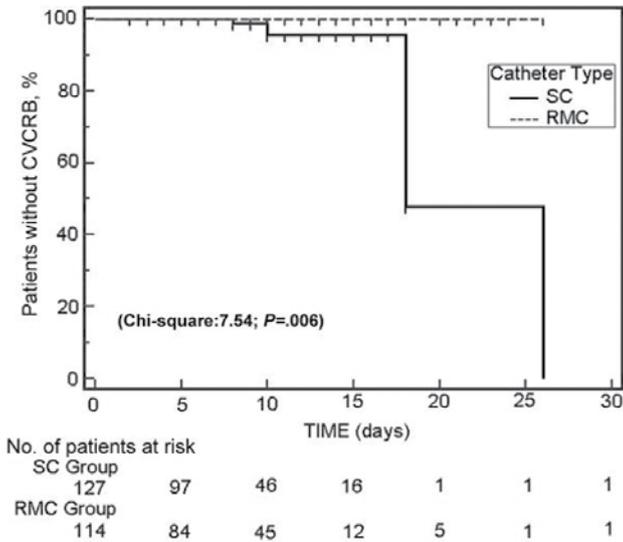


Abb. 8a: Vergleich der Bakteriämieraten (CRBSI) vs. Katheterliegedauer in Patienten mit Rifampicin-Miconazol-Katheter (RMCs) oder Jugularis-Standard Katheter(SCs) (aus 26)

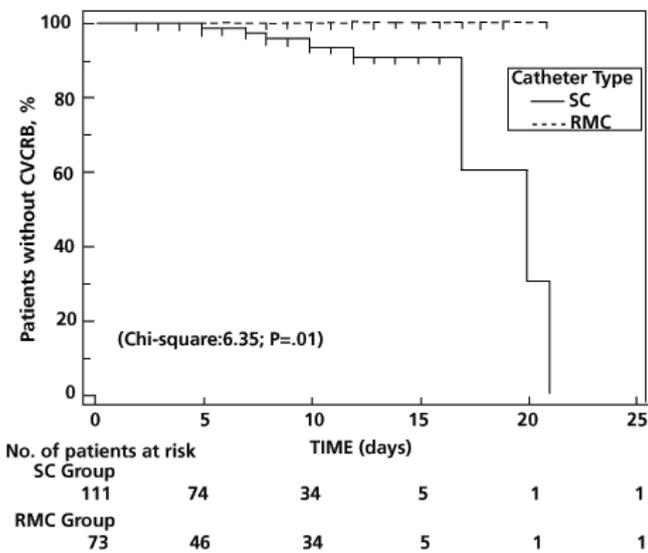


Abb 8b: Vergleich der Bakteriämieraten (CRBSI) vs. Katheterliegedauer in Patienten mit Rifampicin-Miconazol-Katheter (RMCs) oder Femoralis-Standard Katheter(SCs) (aus 26)

Risikoanalyse-Resistenzentwicklung durch den Einsatz Antibiotika-beschichteter Katheter

In der klinischen Studie von Hanna et al. blieb die Empfindlichkeit von *S. epidermidis* gegenüber Rifampicin und Minocyclin unter der Langzeitanwendung des antibiotischen ZVK unverändert. Zudem konnten die Autoren im Blut von den Patienten keinen der Wirkstoffe nachweisen (32). Eine pharmakokinetische Analyse zu dem Rifampicin-Miconazol-Katheter von Rump et al. kam zu dem Ergebnis, dass die maximale systemische antibiotische Konzentration, die durch den Katheter verursacht werden kann, Zehnerpotenzen unterhalb der minimalen inhibitorischen Konzentration (MIC) lag (35) und damit keinerlei Resistenzdruck aufbauen kann. Die in vitro-Exposition von Bakterien auf einem Rifampicin-haltigen ZVK führte nicht unmittelbar zur Entstehung einer entsprechenden Resistenz (36). Darüber hinaus wiesen Tambe et al. nach, dass durch die Kombination der Antibiotika im Rifampicin-Minocyclinkatheter die Selektion resistenter Stämme vermindert wurde (37). Auch klinisch gibt es bisher keinerlei Anhaltspunkte für eine Resistenzentwicklung, auch nicht bei wiederholtem Einsatz Rifampicin-beschichteter Katheter über insgesamt 4 Jahre in der Onkologie (30). Die Studien von Yücel und Lorente zeigten zudem keine Resistenzsteigerung durch die Anwendung des Rifampicin-Miconazol-Katheters (21,26).

Klinische Wirksamkeit im Literaturvergleich

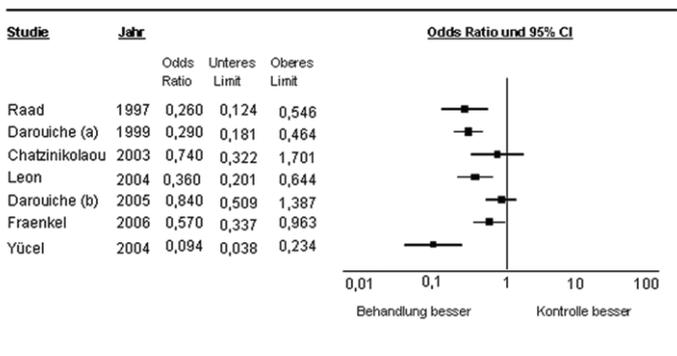


Abb. 9: Forest Plot der Yücel- Studie im Vergleich zum Rifampicin/Minocyclin als auch Blue Guard Katheter (22, 27) Gemäß den Effektstärken aus der Metaanalyse von Falagas et al. (27) als auch der Studie von Schierholz et al. (22) erweist sich der Rifampicin-Miconazol-Katheter als klinisch hoch-effektiv und überlegen (aus 22). Die Reduzierung des relativen Risikos (RRR) betrug

Übersicht zur Resistenzentwicklung von Rifampicin beschichteten Kathetern (nach Falagas et al. (27))

Raad et al. 1997 (28)

Ungebrauchte Katheter, die mit Rifampicin/Minocyclin imprägniert waren, zeigten inhibitorische Aktivität gegen Organismen, die von gebrauchten Kathetern isoliert worden waren. Es gab keine Hinweise auf Resistenzentwicklung.

Chatzinikolaou et al. 2003 (30)

Die MIC-Werte (minimale Hemmkonzentration) von Rifampicin /Minocyclin für Kulturen von Coagulase-negativen Staphylokokken (CNS), die von Rifampicin/Minocyclin-imprägnierten und von nicht-imprägnierten Kathetern isoliert wurden, waren ähnlich.

Leon et al. 2004 (31)

Nicht-imprägnierte Zentralvenöse Katheter waren signifikant häufiger von CNS kolonisiert als Rifampicin/Minocyclin-imprägnierte ZVKs. *Candida*-Spezies wurden dagegen häufiger auf imprägnierten ZVKs gefunden (relatives Risiko 5,84; 95% CI 1,31 - 26,1).

Hanna et al. 2004 (32)

Die MIC von Rifampicin/Minocyclin war für CNS, die von Rifampicin/Minocyclin-impregnierten ZVKs isoliert worden waren, etwas niedriger als für CNS von nicht-impregnierten ZVKs (ohne statistische Angaben)

Darouiche et al. 1999 (29)

Die Bereiche der MICs und der minimalen bakteriziden Konzentrationen (MBCs) von Rifampicin/Minocyclin für Staph. epidermidis und Enterokokken-Isolate von Rifampicin/Minocyclin-impregnierten und Silber-Sulfadiazin-Chlorhexidin-impregnierten Kathetern waren ähnlich.

Fraenkel et al. 2006 (33)

Von Rifampicin/Minocyclin-impregnierten Kathetern wurden vorwiegend Candida, Klebsiella, Enterobacter und Pseudomonas-Spezies isoliert, während auf Silber-Platin-Carbon-impregnierten Kathetern hauptsächlich Enterobacter, Enterokokken, Staph. aureus und Staph. epidermidis gefunden wurden.

Darouiche et al. 2005 (34)

Es wurden statistisch nicht signifikante Trends beobachtet. So kam die Kolonisierung durch Pilze bei Rifampicin/Minocyclin-Kathetern häufiger vor (relatives Risiko 2,94; 95% CI 0,82-10; P = 0,09). Andererseits waren gramnegative Bakterien stärker bei getunnelten, nicht-impregnierten Kathetern vertreten (relatives Risiko 2,56; 95% CI 0,80 - 8,13; p = 0,15) ebenso wie polybakterielle Kolonisierungen (relatives Risiko 2,27; 95% CI 0,80 - 6,50; p = 0,19).

Ramos et al 2010 (45)

Mehr als 500.000 Kathetertage an 8000 Patienten mit Rifampicin-beschichteten Kathetern zeigten retrospektiv keine Tendenzen zur Resistenzentwicklung von Staphylokokken; eher eine sinkende Resistenzbildung

Guidelines und internationale Empfehlungen

Allgemeine Guidelines zum Gebrauch antimikrobieller Katheter:

- ▶ USA: CDC recommendation for antimicrobial catheters in High risk patients, > 5 Tage Insertionsdauer (38)

Reviews und Meta-Analysen zur Rifampicin beschichteten Kathetern:

- ▶ Höchste Wirksamkeit für Antibiotika-beschichtete Katheter, beschichtete Katheter für Pädiatrie gefordert (40), explizite Erwähnung des Rifampicin-Miconazol-Katheters
- ▶ Beschichtete Katheter wie auch der Rifampicin-Miconazol-Katheter sind besser wirksam im Vergleich zu anderen (43)
- ▶ epic2: National evidence-based guidelines: Anwendung Antibiotika-beschichteter Katheter empfohlen bei hohem Risiko für CRBSI und Insertionsdauer von 1-3 Wochen (41)
- ▶ Meta-analyse von Casey et al: Einsatz Rifampicin beschichteter Katheter wird empfohlen wie in epic2 (44)
- ▶ AWMF Leitlinie: Anwendung der antimikrobiellen ZVK (u.a. Rifampicin-Miconazol-Katheter) bei Hoch-Risikopatienten, Neugeborenen, Kinder, Immunsupprimierten mit > 5 Tagen ZVK-Insertionsdauer (11)
- ▶ The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust 2010: Einsatz Rifampicin-Miconazol beschichteter Katheter gemäß epic2 guidelines empfohlen (42)
- ▶ Prävention Gefäßkatheter-assoziiierter Infektionen – Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (46)
- ▶ Nosokomiale Infektionen – Bundesverband Medizintechnologie e.V. (47)

Zusammenfassung der wichtigsten Eigenschaften

- ▶ Statistisch signifikante Reduktion der Katheter-Kolonisation um 86%, Senkung der Infektionsrate um 75%, bei onkologischen

- Patienten um 91,4% als auch statistisch signifikante Reduktion der Sepsisraten in insgesamt 2 klinischen Studien (21,22,26,27)
- ▶ Deutlichste Risikoreduktion bez. Reduktion von Kolonisation als auch Infektionsrate im Literaturvergleich (22,26,27)
- ▶ Klinisch erwiesene antimikrobielle Wirksamkeit > 3 Wochen (21,22,26)
- ▶ Breite antimikrobielle Abdeckung der wichtigsten Spezies inklusive Candida-Wirkung (20-22, 25,26)
- ▶ Unterschiedliche Wirkmechanismen der beiden Wirkstoffe erhöhen Effektivität und verringern Resistenzrisiko
- ▶ Wissenschaftlich anerkannt - Erwähnung bzw. Empfehlung in neueren Reviews und Metaanalysen
- ▶ Kosteneffektivität nachgewiesen in einer klinischen Studie (17, 18, 39), nützlich besonders in Hochrisikogruppen
- ▶ Empfehlung der Modifikationen vom NIH für den selektiven Einsatz in Hochrisikogruppen, Empfehlung der AMWF für die parenterale Ernährung bei definierten Hochrisikogruppen
- ▶ Kein Hinweis auf Resistenzentwicklung für Rifampicin beschichtete Katheter (21, 26, 28-35, 37, 45)
- ▶ Keine Kreuzresistenz zu anderen Standardantibiotika
- ▶ Wirkstoffe des Kathetermaterials sind keine First-Line Antibiotika in der modernen Intensivmedizin

Literaturverzeichnis

- 1 Maki D. et al., The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: A systematic review of 200 published prospective studies, Mayo Clin Proc. 81(9): 1159-1171, 2006
- 2 Schierholz, Jörg M.; Pulverer, Gerhard; Rump, Alexis F. E. Katheter-Materialien: Schwierige Suche nach neuen Werkstoffen, Dtsch Arztebl; 95(17): A-1006, 1998
- 3 Rotstein C, Brock L, Roberts RS. The incidence of first Hickman catheter-related infection and predictors of catheter removal in cancer patients. "Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America." Infect Control Hosp Epidemiol.;16(8):451-8, 1995
- 4 Simon A. et al, Healthcare associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland, BMC Infectious disease, 8:70-79, 2008,
- 5 Buttha A. et al. Reduction of bloodstream infections associated with catheters in pediatric intensive care unit: a stepwise approach, BMJ 334(7589) 362-5, 2007
- 6 Stover et al, Nosocomial infection rates in US childrens hospitals neonatal and pediatric ICUs, AJIC 29: 152-157, 2001
- 7 Saiman L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. Curr. Opin. Pediatric 18, 101-106, 2006
- 8 Vilela R. et al. Risk factors for central venous catheter-related infections in pediatric intensive care. Clinics, 62(5): 537-44, 2007
- 9 Richards M. et al. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States, Pediatrics, 103(4), 1999
- 10 Crnich, Christopher J; Kluger, Daniel M; Maki, Dennis G The Risk of Bloodstream Infection in Adults With Different Intravascular Devices: A Systematic Review of 200 Published Prospective Studies Mayo Clin Proc.;81(9):1159-1171, 2006
- 11 AWMF guidelines, GMS German Medical Science;7:Doc19. DOI: 10.3205/000078, URN: urn:nbn:de:0183-0000787, 2009
- 12 Jarvis W.R., Edwards J.R., Culver D.H., Hughes J.M., Horan T., Emori T.G., Banerjee S., Tolson J., Henderson T., Gaynes R.P., et al.: „Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System.“ Am. J. Med. 91 (3B) ,185-191, 1991
- 13 Mermel LA, Prevention of intravascular catheter-related infections Ann.Int.Med.;132:391-402, 2000
- 14 Orsi GB, Di Stefano L, Noah N. Hospital-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection: increased hospital stay and direct costs. Infect Control Hosp Epidemiol.;23:190-197, 2002.
- 15 Blot SI, Depuydt P, Annemans L, et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related

bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 41:1591-1598, 2005.

16 Niel-Weise BS et al. Anti-infective treated central venous catheters- a systemic review of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 33(12), 2058-68, 2007

17 Dickson R. et al. 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 Technol Assess.*;12(12):iii-iv, xi-xii, 1-154, 2008.

18 Lorente L, Lecuona M, Iribarren J, Jiménez J, García C, Galván R, Castedo J, Martínez J, Mora M, Sierra M, Efficiency of rifampicin-miconazole-impregnated catheters in the femoral venous site *Critical Care*, 13(Suppl 1):P312doi, 2009

19 Krein SL, Hofer TP, Kowalski CP, Olmsted RN, Kauffman CA, Forman JH, Banaszak-Holl J, Saint S: Use of central venous catheter-related bloodstream infection prevention practices by US hospitals. *Mayo Clin Proc*, 82:672-678, 2007

20 Schierholz, J.M., C. Fleck, Beuth J., Pulverer G., The antimicrobial efficacy of a new central venous catheter with a long-term broad-spectrum activity, *JAC*, 46(1), 45-50, 2000

21 Yücel N, Lefering R, Max M, Rossaint R, Koch A, Schwarz R, Korenkov M, Beuth J, Bach A, Schierholz J, Troldi H, Pulverer G, Neugebauer E. Reduction of central venous catheter related infections using miconazole and rifampin loaded catheters. *JAC* 54(6):1109-15, 2004

22 Nagelschmidt K, Nagelschmidt M, Lefering R, Yücel N, Beuth J, Schierholz, Antimicrobial catheters in oncology: Secondary objectives of a controlled clinical study on rifampicin-miconazole releasing central venous catheters, *Anticancer Res*; 30(4):1353-8, 2010

23 Quatresooz P, Vroome, V, Borgers M, Cauwenbergh G, Pierard G. Novelities in the multifaceted miconazole effects on skin disorders. *Exert. Opin. Pharmacother.* 9(11) 1927-34, 2008

24 Vanden Bossche H, Engelen M, Rochette F. Antifungal agents of use in animal health—chemical, biochemical and pharmacological aspects *J. vet. Pharmacol. Therap.* 26, 5–29, 2003

25 Geyik SG, Gürsoy B, Sancak B, Arkan S, Yorgancı K. In Vitro Antifungal Activities of Antimicrobial Coated/Impregnated Central Venous Catheters Against *Candida Albicans* - Original Investigation *Yogun Bakim Derg*; 10-3, 2010

26 Lorente L, Lecuona M, Ramos MJ, Jiménez 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." *Clin Infect Dis.* 1; 47(9): 1171-5, 2008

27 Falagas ME, Fragoulis K, Bliziotis IA, Chatzinikolaou I: Rifampicin-impregnated central venous catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 59, 359-369, 2007

28 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. *Ann Intern Med* 127, 267-274, 1997

29 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. Catheter Study Group. *N Engl J Med* 340, 1-8, 1999

30 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. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24, 961-963, 2003

31 León C, Ruiz-Santana S, Rello J, de la Torre MV, Vallés J, Alvarez-Lerma F, Sierra R, Saavedra P, Alvarez-Salgado F; Cabaña Study

Group: Benefits of minocycline and rifampin-impregnated central venous catheters. A prospective, randomized, double-blind, controlled, multicenter trial. *Intensive Care Med* 30, 1891-1899, 2004

32 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. *J Clin Oncol* 22, 3163-3171, 2004

33 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. *Crit Care Med* 34, 668-675, 2006

34 Darouiche RO, Berger DH, Khardori N, Robertson CS, Wall MJ Jr, 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. *Ann Surg* 242, 193-200, 2005

35 Rump AFE, Güttler K, König DP, Yücel N, Korenkov M, Schierholz JM, Pharmacokinetics of the antimicrobial agents rifampicin and miconazole released from a loaded central venous catheter. *J.Hosp. Inf.* 53(2):129-35, 2003

36 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* 126 (2004) 1628-1635

37 Tambe SM, Sampath L, Modak SM: In vitro evaluation of the risk of developing bacterial resistance to antiseptics and antibiotics used in medical devices. *J Antimicrob Chemother* 47, 589-598, 2001

38 O'Grady NP et al., Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections MMWR, / Vol. 51 / No. RR-10 Centers for Disease Control and Prevention, 2002

39 Kate A Halton, David A Cook, Michael Whitby, David L Paterson, Nicholas Graves. Cost effectiveness of antimicrobial catheters in the intensive care unit: addressing uncertainty in the decision, *Critical Care*, 13:R35doi:10.1186/cc7744, 2009

40 Gilbert RE, Harden M. Effectiveness of impregnated central venous catheters for catheter related blood stream infection: a systematic review. "Current opinion in infectious diseases." *Curr Opin Infect Dis.* ;21(3):235-45, 2008

41 Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA, Loveday HP, Harper PJ, Jones SR, McDougall C, Wilcox MH. epic2: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect.*;65 Suppl 1:S1-64, 2007

42 The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Guideline for managing long term IV access in MRSA positive patients, 2010

43 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." *J Hosp Infect.*;76(1):1-11, 2010

44 AL Casey L A Mermel P Nightingale, TSJ Elliott Antimicrobial central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 8, Issue 12, Pages 763 - 776, 2008

45 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. *Crit Care Med.* [Epub ahead of print], 2010

46 Prävention Gefäßkatheter-assoziiierter Infektionen – Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz – 45:907-924*, 2002

47 Nosokomiale Infektionen – Bundesverband Medizintechnologie e.V.

<http://www.krankenhausinfektionen.info/KIStart>, 2010

Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte: info@vygon.de

Vygon GmbH & Co. KG – Prager Ring 100 • 52070 AACHEN • DEUTSCHLAND
Tel.: +49 (0)241 9130 - 0
Fax: +49 (0)241 9130 - 106
Email: info@vygon.de • www.vygon.de

99835 / Stand 2016-06

