

Randomizowane badanie kontrolowane nad skutecznością opatrunków z chlorheksydyną oraz opatrunków mocno przylegających, w profilaktyce infekcji odcewnikowych u dorosłych pacjentów w stanie krytycznym

Jean-Francois Timsit^{1,2}, Olivier Mimoz³, Bruno Mourvillier⁴, Bertrand Souweine⁵, Maïté Garrouste-Orgeas⁶, Serge Alfandari⁷, Gaëtan Planteveve⁸, Régis Bronchard⁹, Gilles Troche¹⁰, Remy Gauzit¹¹, Marion Antona¹², Emmanuel Canet¹³, Julien Bohe¹⁴, Alain Lepape¹⁴, Aurélien Vesin¹, Xavier Barrault¹⁵, Carole Schwebel², Christophe Adrie¹⁶, Jean-Ralph Zahar¹⁷, Stéphane Ruckly¹, Caroline Tournegros² i Jean-Christophe Lucet¹⁸

¹ Université Joseph Fourier (UJF), Grenoble 1, U823 "Efekty leczenia chorób nowotworowych i chorób śmiertelnych," Institut Alberta Bonniot'a, La Tronche, Francja; ² Université Grenoble 1, Ogólny OIT, Szpital Kliniczny im. Alberta Michallon'a, Grenoble, Francja; ³ Service d'Anesthésie Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire, Université de Poitiers et Inserm U1070, Poitiers, Francja; ⁴ Ogólny OIT, ⁹ Chirurgiczny OIT, oraz ¹⁵ Zakład Dostawy Leków, Szpital kliniczny w Bichat-Claude Bernard, Paryż, Francja; ⁵ Université Clermont-Ferrand, Ogólny OIT, Gabriel Montpied Hospital, Clermont-Ferrand, Francja; ⁶ Ogólny i Chirurgiczny OIT, Saint Joseph Hospital Network, Paryż, Francja; ⁷ Oddział Intensywnej Terapii i Chorób Zakaźnych, Szpital Publiczny, Tourcoing, France; ⁸ Ogólny i Chirurgiczny OIT, Szpital Publiczny, Argenteuil, France; ¹⁰ Chirurgiczny Oddział Intensywnej Terapii, Szpital Publiczny, Versailles, Francja; ¹¹ Chirurgiczny Oddział Intensywnej Terapii, Szpital Kliniczny Hotel-Dieu, Paryż, Francja; ¹² OIT, Raymond Poincaré Hospital, University of Versailles SQY, Garches, Francja; ¹³ Université Paris VII, Medical ICU, Saint Louis Hospital, Paryż, Francja; ¹⁴ Université Claude-Bernard Lyon 1, Medical-Surgical ICU, Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon, Francja; ¹⁶ Zakład Fizjologii, Cochin Hospital, Paryż, Francja; ¹⁷ Zakład Mikrobiologii i Higieny, Necker Hospital, Paryż, Francja; oraz ¹⁸ Oddział kontroli chorób zakaźnych, Szpital Kliniczny Bichat-Claude Bernard, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris oraz Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Francja

Przestanki:

Większość infekcji związanych z obecnością cewników naczyniowych u pacjentów oddziałów intensywnej terapii pochodzi z powierzchni naczyń. Opatrunki nasączone chlorheksydyną oraz opatrunki mocno przylegające mogą zmniejszać stopień kolonizacji cewnika oraz częstotliwość występowania infekcji odcewnikowych (CRI).

Cele:

Określić czy opatrunki nasączone chlorheksydyną lub opatrunki mocno przylegające mogą zmniejszać stopień kolonizacji cewnika oraz częstotliwość występowania infekcji odcewnikowych.

Metoda:

W podwójnie zaślepionej próbie randomizowanej 2:1:1 wykonanej na pacjentach 12 oddziałów intensywnej terapii (OIT) w placówkach na terenie Francji z cewnikiem naczyniowym założonym na co najmniej 48 godzin, porównywano działanie opatrunków nasączonych chlorheksydyną, opatrunków mocno przylegających oraz opatrunków standardowych. w okresie od maja 2010 r. do lipca 2011 r. Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były ogólnoustrojowe infekcje odcewnikowe powiązane lub nie powiązane z odcewnikowymi zakażeniami krwi, w przypadku których stosowano opatrunki z chlorheksydyną lub bez zawartości chlorheksydyny, oraz stopień kolonizacji cewnika, gdzie stosowano mocno przylegające opatrunki nie zawierające chlorheksydyny lub opatrunki standardowe nie zawierające chlorheksydyny. Kolonizacja cewnika, odcewnikowe zakażenia krwi (CR-BSI) oraz reakcje skórne stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.

Pomiary oraz podstawowe wyniki:

Badaniu poddano w sumie 1.879 pacjentów (4.163 cewników i 34.399 dni założenia). W przypadku opatrunków z chlorheksydyną, częstotliwość występowania ogólnoustrojowych CRI był niższy o 67% (0,7 na 1.000 vs. 2,1 na 1.000 dni założenia; współczynnik ryzyka [HR] 0,328; 95% przedział ufności [CI] 0,174-0,619; p=0,0006) a częstotliwość występowania odcewnikowych zakażeń krwi (CR-BSI) o 60% niższa (0,5 na 1.000 vs. 1,3 na 1.000 dni założenia; HR 0,402; 95%CI 0,186-0,868; p=0,02) niż w przypadku opatrunków nie zawierających chlorheksydyny; po usunięciu cewnika, obserwowano spadek stopnia kolonizacji cewnika i kolonizacji skóry. Częstotliwość występowania kontaktowego zapalenia skóry wyniosła 1,1% dla opatrunków z

chlorheksydyną oraz 0,29% dla opatrunków bez chlorheksydyny. Mocno przylegające opatrunki zmniejszały częstotliwość obluźowywania się opatrunków do 64,3% wobec 71,9% ($p<0,0001$) oraz liczbę opatrunków do dwóch (jeden do czterech) wobec trzech (jeden do pięciu) ($p<0,0001$) lecz podnosiły współczynnik kolonizacji skóry ($p<0,0001$) i kolonizacji cewnika (HR 1,650; 95% CI 1,21-2,26; $p=0,0016$), nie wpływając na częstotliwość występowania infekcji odcewnikowych ani odcewnikowych zakażeń krwi.

Wnioski:

Szeroko zakrojone randomizowane badanie kontrolowane wykazało, że opatrunki żelowe nasączone chlorheksydyną zmniejszały częstotliwość występowania infekcji odcewnikowych u pacjentów z cewnikami naczyniowymi przebywających na oddziałach intensywnej terapii (OIT). Mocno przylegające opatrunki zmniejszały częstotliwość ich obluźowywania się, jednak zwiększały stopień kolonizacji skóry i cewnika.

Badanie kliniczne zostało zarejestrowane w bazie danych www.clinicaltrials.gov (NCT 01189682)

SZYBKI KOMENTARZ

Wiedza naukowa z danej dziedziny

Opatrunki piankowe nasączone chlorheksydyną zmniejszają liczbę infekcji odcewnikowych na oddziałach intensywnej terapii, jednak uniemożliwiają stałą kontrolę miejsca wkłucia. Zniszczenie opatrunku zdarza się dość często na OIT i stanowi główny czynnik ryzyka wystąpienia infekcji odcewnikowych.

Co niniejsze badanie wnosi do wiedzy z danej dziedziny

Opatrunki żelowe nasączone chlorheksydyną zmniejszają ryzyko wystąpienia infekcji odcewnikowych na oddziałach OIT o 60%. Jest to drugie, zakrojone na szeroką skalę randomizowane badanie kontrolowane, które potwierdziło korzyści płynące ze stosowania opatrunków zawierających chlorheksydynę. Mocno przylegający przezroczysty opatrunek nie zawierający chlorheksydyny zmniejszał stopień zniszczenia opatrunku, ale zwiększał ilość posiewów bakteryjnych na skórze oraz zakończeniach cewników.

Oryginał artykułu został otrzymany w dniu 9 czerwca 2012 r. i zatwierdzony w ostatecznej formie w dniu 17 września 2012 r.

Przy wsparciu 1 Szpitala Klinicznego Alberta Michallon w Grenoble.

Szpital Kliniczny Alberta Michallon w Grenoble otrzymał grant badawczy typu *unrestricted grant* od firmy 3M. Firma 3M nie posiadała żadnych praw do zaplanowania ani przeprowadzenia badania; zarządzania, analizy lub interpretacji danych; czy przygotowania, korekty czy zatwierdzenia pracy.

Wkład autorów: J. F.-T. posiadał pełny dostęp do wszelkich danych pochodzących z badania i ponosi odpowiedzialność za integralność danych oraz dokładność ich analizy. Zamysł i projekt badania, J.-F.T. i J.-C.L. Pozyskanie danych: O.M., B.M., B.S., M.G.-O., S.A., G.P., R.B., G.T., R.G., M.A., E.C., J.B., and A.L. Analiza i interpretacja danych: J.-F.T., J.-C.L., i S.R. Analiza statystyczna: A.V., S.R., i J.-F.T. Pomoc administracyjna, techniczna i materiałowa: C.T. i J.-F.T. Nadzór nad badaniem: J.-F.T. i J.-C.L. Bezpieczeństwo, X.A. Niezależna komisja orzekająca, C.A., C.S., i J.-R.Z.

Przegląd pracy pod kątem efektów i danych klinicznych – wszyscy autorzy.

Wszelka korespondencja oraz prośby o przedrukowanie pracy należy kierować do Jean-Francois Timsit, M.D., Ph.D., Université Grenoble 1 (Joseph Fourier)–U823 “Outcome of Cancers and Critical Illness,” Albert Bonniot Institute, 38076, La Tronche, France.

E-mail: jftimsit@chu-grenoble.fr

Niniejsza praca posiada suplement w formie elektronicznej, dostępny w spisie treści niniejszego wydania pod adresem www.atsjournals.org

Am J Respir Crit Care Med Vol 186, Nr 12, str. 1272–1278, 15 gru 2012

Copyright© 2012 American Thoracic Society

Pierwotnie opublikowany w systemie DOI: 10.1164/rccm.201206-1038OC 4.10.2012 r.

Słowa kluczowe: cewnik naczyniowy, infekcja; profilaktyka; opatrunki z chlorheksydyną.

Zakażenia krwi związane z założeniem cewnika centralnego uważane są za czynnik podnoszący statystyki śmiertelności o nawet 11,5% oraz za przyczynę wydłużenia pobytu pacjentów na oddziałach intensywnej terapii (OIT) o nawet 12 dni [1, 2]. Ogólnie przyjętym sposobem minimalizowania występowania takich zakażeń jest zestaw procedur pielęgnacyjnych, obejmujących zapewnienie maksymalnej bariery sterylnej w chwili zakładania cewnika, zastosowanie właściwych środków antyseptycznych zapewniających odkażenie skóry oraz miejsca wejścia do naczynia, preferowane cewnikowanie żyły podobojczykowej oraz natychmiastowe usuwanie niepotrzebnych cewników [3, 4]. Połączenie tego zestawu procedur pielęgnacyjnych wraz ze stosowaniem programów ciągłego poprawiania jakości leczenia może zmniejszać częstotliwość występowania odcewnikowych zakażeń krwi (CR-BSI) poniżej 2 na 1.000 dni założenia [5, 6]. W Europie, częstotliwość występowania odcewnikowych zakażeń krwi waha się od 1 do 3,1 na 1.000 pacjentodni [7], a według sieci nadzoru nad tymi zakażeniami na terenie Francji, w roku 2010 mniej niż 1 przypadek takiego zakażenia występował na 1.000 dni założenia cewnika centralnego [8]. Mimo to, trudno jest uzyskać współczynnik poniżej 2 na 1.000 dni założenia cewnika centralnego na wszystkich OIT [9] oraz w perspektywie długoterminowej [10].

Większość organizmów wywołujących krótkotrwałe odcewnikowe zakażenia krwi powstaje w miejscu wkłucia [11]. U pacjentów leżących na OIT opatrunki często ulegają obluzowaniu [12]. Zmniejszenie stopnia kolonizacji bakterii na powierzchni skóry w miejscu wkłucia cewnika dzięki poprawie stopnia przylegania opatrunku lub zastosowaniu opatrunku nasączonego preparatem antyseptycznym, może zmniejszać ryzyko wystąpienia odcewnikowego zakażenia krwi. W ostatnim czasie pokazaliśmy, że opatrunek piankowy nasączony chlorheksydyną (BioPatch; Ethicon, Inc., Somerville, NJ) założony nad miejscem wkłucia cewnika centralnego pod opatrunkiem standardowym zmniejszał częstotliwość ogólnoustrojowych infekcji odcewnikowych o 60% a częstotliwość odcewnikowych zakażeń krwi o 76% [13]. Niemniej jednak pianka przykrywała miejsce wkłucia. W tym samym badaniu, częstotliwość zmiany opatrunku z powodu zabrudzenia lub obluzowania się wyniosła 67%. Dotychczas nie porównywano nowego, przezroczystego opatrunku żelowego nasączonego chlorheksydyną (opatrunek do mocowania wkłucia [z glukonianem chlorheksydyny] Tegaderm CHG; 3M, St. Paul, MN) o dużym stopniu przylegania i wzmocnionym obrzeżu ani z opatrunkami standardowymi ani z mocno przylegającymi opatrunkami nie nasączonymi preparatami antyseptycznymi.

Celem niniejszego badania przeprowadzonego na dorosłych pacjentach przebywających na OIT była ocena zdolności opatrunku Tegaderm CHG do zmniejszania częstotliwości występowania ogólnoustrojowych infekcji odcewnikowych (sepsa odcewnikowa wraz z odcewnikowym zakażeniem krwi lub bez) oraz zdolności mocno przylegającego opatrunku bez środka antyseptycznego do zmniejszania obluzowania opatrunku oraz stopnia kolonizacji cewnika na skutek takiego obluzowania.

METODY

Deklaracja postępowania zgodnie ze standardami etycznymi

Niniejsze badanie zostało zatwierdzone przez komisję ds. etyki badań naukowych w Rhône-Alpes-4, Francja. Uzyskano świadomą zgodę lub zgodę zastępczą od wszystkich uczestników badania.

Schemat badania

W badaniu wykorzystano wielośrodkowy schemat losowy, w celu porównania trzech rodzajów przezroczystych opatrunków (1) opatrunek CHG (Tegaderm CHG); (2) opatrunek mocno przylegający (Tegaderm HP Transparent Film Dressing, 3M); oraz (3) standardowy, oddychający opatrunek hipoalergiczny (Tegaderm Transparent Film Dressing; 3M). Badanie nie zostało zaślepienie dla osób prowadzących badanie ani dla personelu OIT, ale zaślepieno je dla mikrobiologów zajmujących się kulturami bakterii występujących na powierzchni skóry oraz cewnika, oraz dla komisji orzekającej o osiągnięciu celu badania.

Pacjenci uczestniczący w badaniu

W okresie od 31 maja 2010 r. do 29 lipca 2011 r., do badania kwalifikowano osoby dorosłe (>18 r.ż.) przyjmowane na 12 OIT w siedmiu szpitalach klinicznych oraz czterech szpitalach publicznych, u których spodziewano się założenia cewników naczyniowych na okres 48 godzin. Z badania wykluczano pacjentów ze stwierdzoną alergią na chlorheksydynę lub na przezroczyste opatrunki.

Pacjenci byli losowo przypisywani do trzech grup opatrunków, z których wszystkie były stosowane jako standardowe elementy pielęgnacji. Randomizację wykonano za pomocą działającego w sieci web generatora liczb losowych produkujących bloki ośmioliczbowe, będące permutacjami możliwych przydziałów leczenia, ze stratyfikacją ze względu na OIT. Każdy blok zawierał cztery przydziały do grupy, w której stosowano opatrunek zawierający chlorheksydynę, dwa przydziały do grupy opatrunków mocno przylegających oraz dwa przydziały do grupy opatrunków standardowych. Osoby prowadzące badanie nie posiadały wiedzy na temat wielkości bloków, ani wiedzy o procedurze permutacji.

Cewniki użyte w badaniu

Pielęgnacja wszystkich cewników donaczyniowych założonych u danego pacjenta odbywała się zgodnie z losową procedurą przydziału opatrunków. Cewniki wprowadzane do tętnic płucnych, cewniki do hemodializy, cewniki centralne wprowadzane obwodowo oraz cewniki założone przed przyjęciem na OIT były wykluczane z badania.

Wszystkie ośrodki, w których prowadzono badanie stosowały się do krajowych zaleceń w zakresie zakładania i pielęgnacji kaniuli i cewników, zbliżonych do zaleceń Centrów Zwalczania i Zapobiegania Chorobom [14]. Miejscami wkłucia były tętnica promieniowa i żyła podobojczykowa, chyba, że korzystanie z tych miejsc niesło ze sobą zwiększone ryzyko powikłań niewynikających z infekcji [15]. W chwili zakładania cewnika stosowano środki zapewniające maksymalną sterylność miejsca wkłucia (duże sterylne serwety; środki antyseptyczne do mycia rąk; zakładanie masek, czepków, fartuchów i sterylnych rękawiczek). Antyseptyczny środek do mycia skóry zawierał alkoholowy roztwór jodopowidonu (PVI) lub alkoholowy roztwór chlorheksydydny, zgodnie ze standardową procedurą obowiązującą na danym OIT. Miejsce wkłucia było najpierw oczyszczane za pomocą środka myjącego (4% wodny roztwór PVI marki Betadine; Viatrix Pharmaceuticals, Merinac, Francja) lub 4% roztworem chlorheksydydny (Hibiscrub; Molnlycke Health Care, Wasquehal, Francja); następnie przemywane wodą sterylną; oraz osuszone za pomocą gazy sterylnej. Roztwór antyseptyczny na bazie alkoholu (5% PVI w 70% etanolu [roztwór alkoholowy Betadine; Viatrix Pharmaceuticals] lub 0,5% roztwór chlorheksydydny w 67% etanolu [Molnlycke Health Care]; lub 0,25% roztwór chlorheksydydny; 0,025% roztworu chlorku benzalkoniowego, 4% roztwór alkoholu benzylowego [Biseptine Bayer Healthcare, Gaillard, Francja]) był następnie stosowany przez co najmniej 1 minutę, a wokół miejsca wkłucia były umieszczone sterylne serwety. Na żadnym OIT biorącym udział w badaniu nie stosowano cewników nasączonych środkami antyseptycznymi ani antybiotykami. Opatrunki zmieniano 24 godziny po założeniu cewnika (dzień 1), a następnie co 3 lub 7 dni, zgodnie z procedurą obowiązującą na danym OIT. Przesięgnięte lub zabrudzone opatrunki były natychmiast zmieniane. Podczas zmiany opatrunku, do odkażania skóry stosowano alkoholowy roztwór PVI lub alkoholowy roztwór chlorheksydydny.

Podejrzenia kontaktowego zapalenia skóry lub alergii skórnej były potwierdzane przez dermatologa. Osoba prowadząca badanie mogła podjąć decyzję o przerwaniu stosowania przydzielonego rodzaju opatrunku u pacjentów z podejrzeniem wystąpienia reakcji skórnych. Niezależna komisja ds. bezpieczeństwa danych była powiadamiana o takich przypadkach w trybie natychmiastowym, podobnie jak Francuska Agencja Leków oraz firma 3M.

Obserwacja pacjentów trwała do 48 godzin po wypisie z OIT. Cewniki były usuwane natychmiast, kiedy przestawały być potrzebne (zwykle przed wypisem z OIT) oraz kiedy istniało podejrzenie infekcji odcewnikowej. Posiewy bakteryjne były aplikowane na końcówki cewników przy pomocy uproszczonej ilościowej metody kolejnych rozcieńczeń w podłożu, ze wstrząsaniem na 11 OIT oraz z sonikacją na 1 OIT [16, 17]. U pacjentów, którzy musieli zachować cewnik naczyniowy po wypisie z OIT, pobierano pary próbek krwi z obsadki cewnika oraz z żyły obwodowej przed wypisem z OIT, w celu określenia różnicy czasu pomiędzy uzyskaniem dodatniego wyniku posiewu krwi pobranej przez cewnik, w stosunku do krwi pobranej z żyły obwodowej (ang. DTP – differential time to positivity) [18].

Stopień kolonizacji skóry oceniano przy pomocy wyniku półilościowego posiewu w miejscu wkłucia; próby z miejsca wkłucia pobierano zgodnie z procedurą opisaną powyżej [13] przed usunięciem cewnika, poprzez przyciśnięcie na 10 sekund do skóry sterylnej płytki z odżywczym agarem sojowym zawierającym środki antyseptyczne o działaniu neutralizującym tak, by środek płytki obejmował miejsce wkłucia. Płytką z podłożem agarowym zawierała substancje neutralizujące działanie chlorheksydyny, nie pozwalające na sztuczną sterylizację posiewów znajdujących się na skórze w warunkach *in vitro*, osłabiając działanie pozostałości chlorheksydyny. Płytką była wysyłana do miejscowego laboratorium mikrobiologicznego i hodowana przez 48 godzin. Mierzono liczbę jednostek tworzących kolonie (ang. CFU – colony forming units).

W przypadkach podejrzenia ogólnoustrojowej infekcji odcewnikowej, pobierano jedną lub więcej próbek krwi z żyły obwodowej do celów posiewowych. Jeżeli posiew próbki krwi pochodzący z końcówki cewnika wykazywał kolonizację lub jeżeli wynik posiewu wykonanego z krwi pobranej w trakcie usuwania cewnika był dodatni, lub też kiedy nie wykonano posiewu z próbki pobranej z cewnika, osoba badająca pochodząca z zewnątrz (J –F. T.) z pomocą starszego kontrolera ds. badań klinicznych nie ujawnionego grupie badanej, analizowała dokumenty dotyczące danego przypadku oraz kartę leczenia, w celu zgromadzenia wszelkich dostępnych informacji niezbędnych do sporządzenia niezależnej, zaślepionej oceny.

Następnie niezależna komisja, orzekająca o osiągnięciu celu badania (J.–R. Z., C.S. oraz C.A.), zaślepiona dla grupy badanej, dokonywała klasyfikacji wszystkich epizodów, według definicji przedstawionych w dalszej części pracy.

Definicje i pierwszorzędowe kryteria oceny

Zgodnie z wytycznymi agencji francuskiej [14] i amerykańskiej [19], stopień kolonizacji cewnika stanowił dodatni ilościowo wynik posiewu na końcówce cewnika (≥ 1.000 [17] lub ≥ 100 [16] CFU/ml). Jeżeli cewnik nie był usuwany, uznawano go za skolonizowany w przypadku dodatniego wyniku posiewu z próbki krwi pobranej z obsadki cewnika. Infekcja odcewnikowa bez zakażenia krwi była wynikiem połączenia czynników (a+b+c+d), gdzie (a) temperatura ciała wyższa lub równa $38,5^{\circ}\text{C}$ lub niższa lub równa $36,5^{\circ}\text{C}$; (b) kolonizacja cewnika; (c) ropa pojawiająca się w miejscu wkłucia lub rozwinięcie się sepsy rozpoznanej klinicznie po usunięciu cewnika (rozwój gorączki lub hipotermii w ciągu 24 godzin przed jakąkolwiek zmianą leczenia przeciwbakteryjnego); oraz (d) brak innego miejsca infekcji. Odcewnikowe zakażenie krwi (CR-BSI) było wynikiem połączenia czynników takich jak (a) jeden lub więcej dodatni posiew z próby pobranej z krwi obwodowej niezwłocznie przed lub w ciągu 48 godzin po usunięciu cewnika; (b) dodatni ilościowy wynik posiewu z próby z końcówki cewnika (przy zastosowaniu progu 1.000 CFU/ml w przypadku zastosowania metody wstrząsania [17] lub 100 CFU/ml w przypadku zastosowania metody sonifikacji) dla tych samych drobnoustrojów (tych samych gatunków o tej samej podatności) lub różnicy czasu pomiędzy uzyskaniem dodatniego wyniku posiewu krwi wynoszącej 2 godziny lub dłużej; oraz (c) brak innego miejsca infekcji wyjaśniającego dodatni wynik posiewu drobnoustrojów [18]. U pacjentów, u których we krwi występował gronkowiec koagulazoujemny, aby zdiagnozować infekcję odcewnikową, wymagano tego samego przebiegu elektroforezy żelowej w zmiennym polu elektrycznym [20] w przypadku posiewów z końcówki cewnika oraz z próby krwi. Ogólnoustrojowymi infekcjami odcewnikowymi były albo sepsa rozpoznana klinicznie bez zakażenia krwi albo odcewnikowe zakażenie krwi. U pacjentów, u których nie wykryto posiewów w próbach pobranych z cewnika, komisja orzekająca, nie posiadając tych informacji, określała obecność ogólnoustrojowych infekcji odcewnikowych, gdzie sepsa lub zakażenia krwi klasyfikowane były jako infekcja odcewnikowa, jeśli nie występowała żadna inna wykrywalna przyczyna sepsy z zakażeniem lub bez zakażenia krwi; cewniki, na których nie występowały posiewy były klasyfikowane jako nieskolonizowane, chyba, że występowała sepsa przy braku jakichkolwiek innych wykrywalnych przyczyn.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był stopień kolonizacji cewnika w przypadku zastosowania mocno przylegających opatrunków nie zawierających chlorheksydyny, w porównaniu do opatrunków standardowych (nie zawierających chlorheksydyny), oraz częstotliwość występowania ogólnoustrojowych infekcji odcewnikowych w przypadku zastosowania opatrunków zawierających chlorheksydynę w porównaniu do opatrunków jej nie zawierających.

Drugorzędowe kryteria oceny

Drugorzędowe kryteria oceny obejmowały częstotliwość zmiany opatrunku z powodu jego obluźowania się, częstotliwość występowania odcewnikowego zakażenia krwi oraz stopień kolonizacji skóry. Stan skóry opisywany był przez pielęgniarkę zajmującą się danym pacjentem przy każdej zmianie opatrunku oraz przy usuwaniu cewnika za pomocą ujednoliconego formularza, zgodnie z systemem oceny opracowanym przez Międzynarodową Grupę ds. Kontaktowego Zapalenia Skóry [21]. Na koniec, zgodnie z sugestiami ekspertów zewnętrznych, w celu porównania z innymi badaniami, podczas testów *post hoc* z zaślepieniem kryteriów drugorzędowych, epizody były klasyfikowane ponownie jako zakażenie krwi związane z wkłuciem centralnym, zgodnie z definicjami Centrów Zwalczania i Zapobiegania Chorobom [22].

Liczba pacjentów i cewników

Główna hipoteza robocza głosiła, że opatrunek z chlorheksydyną będzie zmniejszać występowanie infekcji odcewnikowych z 3%, notowanych w przypadku użycia opatrunków standardowych, do 61% [13]. Na podstawie danych zebranych na OIT biorących udział w badaniu oraz danych z wcześniejszego badania [13], spodziewano się zużycia co najmniej dwóch cewników na jednego pacjenta oraz wewnątrzgrupowego współczynnika korelacji ICC = 0,02 [23]. Do obliczenia wielkości próby, użyto $\alpha = 5\%$ i $1 - \beta = 80\%$. Do badania planowano zakwalifikować 1.888 pacjentów (>3.776 cewników).

Analiza statystyczna

Analizy przeprowadzono na grupie przeznaczonych do leczenia (ang. ITT – intent-to-treat) obejmującej wszystkich pacjentów, z wyjątkiem tych, którzy wycofali swoją zgodę na uczestnictwo w badaniu. Nie planowano przeprowadzenia analizy przejściowej. Wszystkie analizy zaplanowano z wyprzedzeniem, przed zamknięciem bazy danych, z wyjątkiem porównania częstotliwości występowania zakażeń krwi związanych z wkłuciem centralnym oraz analizy podgrup, w których rozróżniano cewniki tętnicowe i cewniki wprowadzane do żył centralnych.

Dane dotyczące pacjentów, cewników i opatrunków zostały opisane jako liczby n (procentowo) lub mediany (zakres międzykwartylowy), odpowiednio dla zmiennych kategoryalnych i zmiennych stałych, i porównano je między leczonymi grupami, odpowiednio za pomocą testu zgodności chi-kwadrat lub testu Manna-Whitneya. Wyznaczono krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych infekcji odcewnikowych oraz kolonizacji cewnika dla każdej grupy leczonej.

Aby wziąć pod uwagę możliwy efekt klasteryzacji wynikający z zastosowania wielu cewników u jednego pacjenta (gdzie klastrem będzie pacjent), skorzystaliśmy z modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a. Model ten uwzględnia cenzurowany charakter danych oraz wyjaśnia zależności (więcej niż jeden cewnik na 1 pacjenta) pomiędzy klastrami (pomiędzy pacjentami) za pomocą odpornego kaskadowego estymatora macierzy kowariancji [24] (PROC PHREG firmy SAS Software, wersja 9.3; SAS Institute, Inc. Cary, NC). Analizę poddano stratyfikacji ze względu na OIT. Sprawdzono założenie proporcjonalnych ryzyk oraz szukano zależności jakościowych między efektami leczenia a ośrodkami medycznymi (25). Różnorodność efektów leczenia sprawdzono w uprzednio zdefiniowanych poszczególnych podgrupach pacjentów.

W przypadku porównań posiewów formujących się na powierzchni skóry, nie uwzględniano ewentualnego efektu klasteryzacji danych. Posiewy na powierzchni skóry podzielono na 4 grupy: (1) skóra wolna od posiewów, (2) CFU mniejsza niż $1 \log_{10}$, (3) $CFU = 1 - 2 \log_{10}$, oraz (4) CFU większa lub równa $2 \log_{10}$. Wykorzystano test Cochran-Armitage do porównania stopnia kolonizacji skóry w odniesieniu do badanego kryterium oceny. Za pomocą testu Manna-Whitneya, porównano liczby CFU na powierzchni skóry, na której zastosowano lub nie zastosowano opatrunków z chlorheksydyną.

Analizy kryteriów drugorzędowych nie były kontrolowane za pomocą porównań wielokrotnych. Analiz dokonywano za pomocą oprogramowania SAS (wersja 9.3; SAS Institute, Inc.) oraz R (R foundation, Wiedeń, Austria). Wartości *p* mniejsze lub równe 5% uznawano za istotne statystycznie.

WYNIKI

Pacjenci i cewniki

Z liczby 2.054 pacjentów z co najmniej jednym cewnikiem, 1.898 kwalifikowało się do badania, a 1.879 można było ująć w analizach grupy przeznaczonej do leczenia (Ryc. 1), przy całkowitej liczbie 4.163 cewników i 34.339 dniach założenia. Dane dotyczące pacjentów i cewników zgromadzono w Tabeli nr 1 i Tabeli nr 2.

651 dokumentacji dotyczących cewników poddano analizie z zatajeniem szczegółowych danych, z czego 354 członkowie komisji orzekającej mogli z łatwością skategoryzować. Pozostałe 297 wymagało przedstawienia dodatkowych informacji przez osoby prowadzące badanie. 239 z nich zostało z łatwością skategoryzowanych przez jednego z członków komisji orzekającej, natomiast kategorie pozostałych 58 zostały uznane za sporne przez pierwszego członka komisji oraz przedłożone panelowi ekspertów. W przypadku 31 z nich udzielono anonimowej konsultacji, a w przypadku pozostałych 27 z nich kategorię ustalono w wyniku dyskusji (w 8 przypadkach – odcewnikowe zakażenie krwi, w 8 przypadkach sepsa bez zakażenia krwi, brak infekcji w pozostałych 11 przypadkach).

Ostateczne diagnozy postawione w chwili zamknięcia bazy danych były następujące: w 260 przypadkach nastąpiła kolonizacja cewnika, w 31 przypadkach – odcewnikowe zakażenie krwi, oraz zanotowano 20 przypadków sepsy rozpoznanej klinicznie bez zakażenia krwi (w tylko jednym przypadku pojawiła się ropa w miejscu wkłucia).

W grupach, w których nie stosowano chlorheksydy, całkowita liczba skolonizowanych cewników, liczba przypadków ogólnoustrojowych infekcji odcewnikowych oraz odcewnikowego zakażenia krwi wyniosły odpowiednio 186, 36 i 22, przekładając się na odpowiednie częstotliwości występowania 10,9; 2,1 oraz 1,3 na 1.000 dni założenia cewnika.

Dane ogólne dotyczące zmian opatrunków

Na 14.019 zmian opatrunków, 4.305 (30,7%) pozostało nienaruszonych; 4.185 (29,9%) uległo obłuzowaniu; 3.781 (27%) uległo zabrudzeniu; oraz 1.748 (12,5%) uległo obłuzowaniu i zabrudzeniu. Na 2.201 cewników tętniczych, 72,8% zmian opatrunków nastąpiło wcześniej niż zaplanowano. Na 1.962 cewników centralnych, wcześniejsze zmiany opatrunków były częstsze w przypadku żyły szyjnej i udowej (3.227 [71,3%] na 4.523) niż w przypadku żyły podobojczykowej (946 [50,1%] na 1.888; $p < 0,0001$; test Manna-Whitneya).

Opatrunki zawierające vs. nie zawierające chlorheksydy

W przypadku opatrunków zawierających chlorheksydy, występowanie ogólnoustrojowych infekcji odcewnikowych zmalało z 2,11 do 0,69 na 1.000 dni założenia cewnika (współczynnik ryzyka [HR] 0,328; 95% przedział ufności [CI] 0,174-0,619; $p = 0,0006$) (Ryc. 2). W grupie otrzymującej opatrunki z chlorheksydą występowało istotnie mniej przypadków odcewnikowego zakażenia krwi oraz kolonizacji cewników (Tabela 3) (zob. Ryc. E1 w suplemencie dostępnym online), przy podobnym działaniu na drobnoustroje Gram-ujemne, jak i Gram-dodatnie (zob. Tabela E1). Na działanie nieznaczny wpływ miał rodzaj środka antyseptycznego (alkoholowy roztwór jodopowidonu lub chlorheksydy); zaplanowany odstęp pomiędzy zmianami opatrunku (3 lub 7 dni); kategoria przypadku określona przy przyjęciu na oddział (chirurgiczny lub medyczny); podstawowy wynik oceny klinicznej wg skali SAPS II; oraz miejsce wkłucia (zob. Ryc. E2).

Oszacowano, że opatrunki zawierające chlorheksydy zapobiegały jednej ogólnoustrojowej infekcji odcewnikowej na każde 71 cewników (95% CI: 57-125 cewników) pozostawionych na okres średnio 10 dni. Podobnie, występowanie zakażenia krwi związanego z wkłuciem centralnym uległo istotnemu zmniejszeniu we wszystkich grupach z 2,3 do 0,9 na 1.000 dni założenia cewnika (HR 0,367; 95% CI: 0,205-0,656; $p < 0,001$).

Mocno przylegające opatrunki nie zawierające chlorheksydy vs. opatrunki standardowe

Wszelkie dane dotyczące zmian opatrunków znajdują się w suplemencie dostępnym online. Wcześniejsze zmiany opatrunków występowały istotnie rzadziej w grupie otrzymującej mocno przylegające opatrunki (64,3%) niż w grupie otrzymującej opatrunki standardowe (71,9%) ($p < 0,001$). Mediana (zakres międzykwartylowy) liczby zmian opatrunków na dzień założenia cewnika była istotnie niższa w grupie opatrunków mocno przylegających (0,33 [0,20-0,50] na dzień założenia; $p < 0,0001$; test Manna-Whitneya) niż w grupie opatrunków standardowych (0,36 [0,25-0,56] na dzień założenia). Częstotliwość kolonizacji cewnika była istotnie wyższa w grupie opatrunków mocno przylegających, w porównaniu do grupy z opatrunkami standardowymi (Tabela nr 3 i Ryc. 2) (HR 1,651; 95% CI: 1,208-2,256; $p = 0,0016$). Występowanie ogólnoustrojowej infekcji odcewnikowej oraz odcewnikowego zakażenia krwi nie różniło się istotnie pomiędzy tymi dwiema

grupami (Tabela nr 3; zob. Ryc. E1). Podobnie, częstotliwość występowania zakażenia krwi związanego z centralnym wkłuciem nie różniła się między grupami (HR: 1,284; 95% CI: 0,674-2,446; $p=0,45$).

Częstotliwość powstawania posiewów, ogólnoustrojowej infekcji odcewnikowej oraz odcewnikowego zakażenia krwi nie różniła się w zależności od zastosowania cewników tętniczych czy centralnych. Nie zanotowano różnorodności oddziaływania opatrunków nasączonych chlorheksydyną na różne rodzaje cewników (zob. Tabela nr 2).

Timsit, Mimoz, Mourvillier, i in.: Opatrunki żelowe z chlorheksydyną do zapobiegania infekcji odcewnikowych

Rycina 1. Schemat blokowy badania. CRI-BSI – odcewnikowe zakażenie krwi; CRI – infekcja odcewnikowa; ITT – grupa ITT (przeznaczona do leczenia)

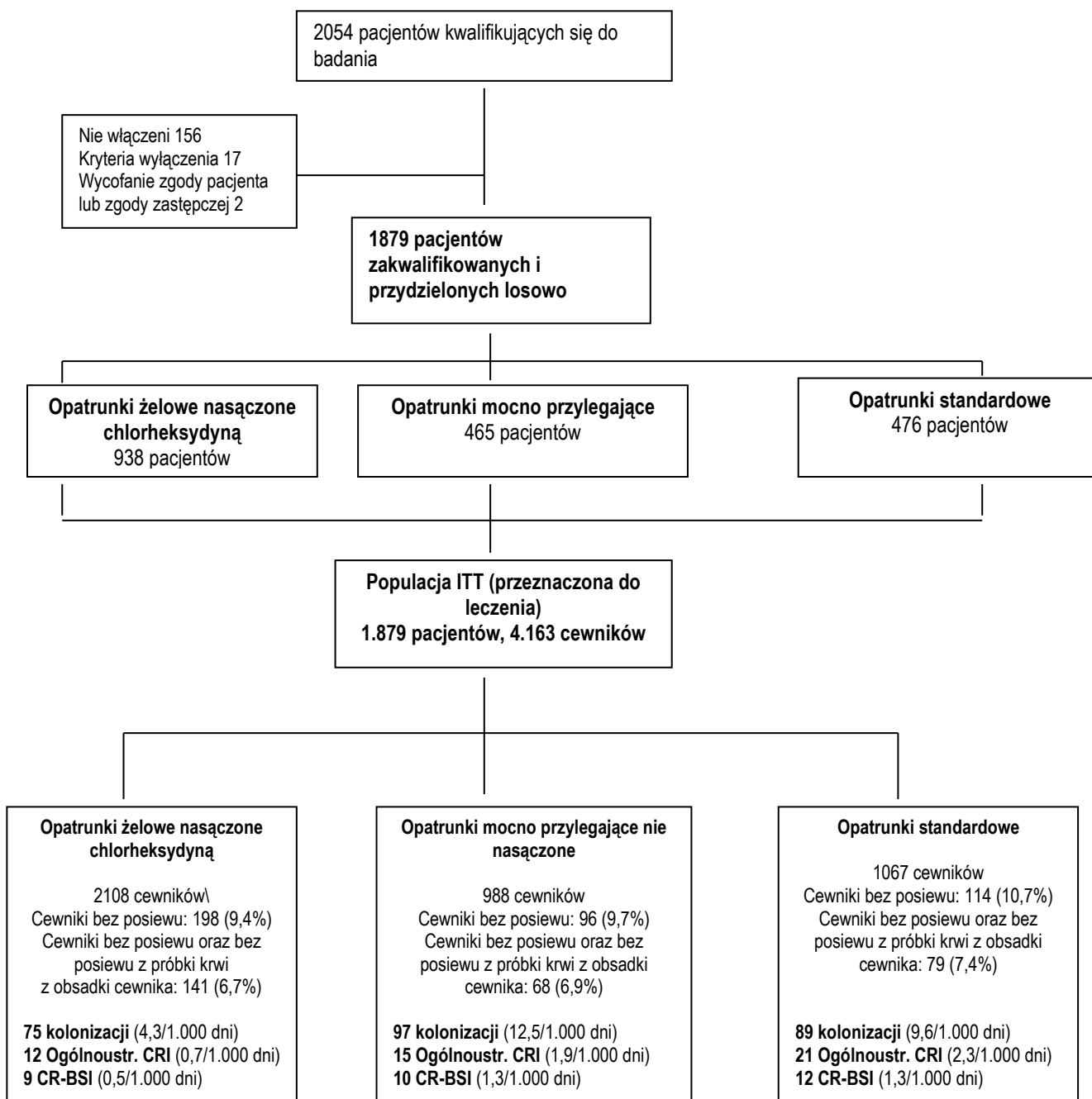


TABELA NR 1. DANE DOTYCZĄCE PACJENTÓW

Cecha	Wszyscy pacjenci (n = 1.879)	Standardowe (n = 476)	Mocno przylegające (n=465)	Z chlorheksydyną (n = 938)
Wiek, r.ż., mediana (IQR)	64 (53-75)	64 (53-74)	64 (52-76)	63,5 (53-74)
Mężczyźni, n (%)	1.255 (66,8)	313 (65,8)	305 (65,6)	637 (67,9)
Co najmniej 1 ch. przewlekła, n (%)	587 (31,2)	154 (32,4)	135 (29)	298 (31,8)
Niedobór odporności, n (%)	91 (4,8)	28 (5,9)	16 (3,4)	47 (5)
Nowotwory układu krwiotwórczego, n (%)	53 (2,8)	14 (2,9)	8 (1,7)	31 (3,3)
Nowotwór z przerzutami, n (%)	118 (6,3)	28 (5,9)	28 (6)	62 (6,6)
AIDS, n (%)	44 (2,3)	13 (2,7)	7 (1,5)	24 (2,6)
SAPS II, mediana (IQR)*	51 (37-67)	49 (36-66,5)	51 (36-67)	52 (39-68)
SOFA, mediana (IQR)†	8 (5-11)	8 (5-11)	8 (5-11)	8 (5-11)
Kategoria przyjęcia, n (%)				
Medyczna	1.386 (73,8)	335 (70,4)	342 (73,5)	709 (75,6)
Planowany zabieg chirurgiczny	150 (8)	35 (7,4)	45 (9,7)	70 (7,5)
Nagły zabieg chirurgiczny	343 (18,3)	106 (22,3)	78 (16,8)	159 (17)
Główna przyczyna przyjęcia na OIT, n (%)				
Wstrząs septyczny	334 (17,8)	92 (19,3)	89 (19,1)	153 (16,3)
Wstrząs kardiogeny	128 (6,8)	29 (6,1)	37 (8)	62 (6,6)
Niewydolność oddechowa rozwinięta de novo	488(26)	129 (27,1)	114 (24,5)	245 (26,1)
Śpiączka	167 (8,9)	41 (8,6)	39 (8,4)	87 (9,3)
Uraz	114 (6,1)	35 (7,4)	23 (4,9)	56 (6)
Wspomaganie oddychania, n (%)	1.336 (71,1)	333 (70)	333 (71,6)	670 (71,4)
Długość pobytu na OIT, dni, mediana (IQR)	9 (5-20)	10 (5-20)	9 (5-18)	9 (5-20)
Liczba zgonów na OIT, n (%)	586 (31,2)	141 (29,6)	152 (32,7)	293 (31,2)

Objaśnienie skrótów: OIT – oddział intensywnej terapii; IQR – zakres międzykwartylowy; SAPS II – skala SAPS II; SOFA – skala oceny zaburzeń narządowych

* Zakres możliwych wyników, 0-162

† Zakres możliwych wyników, 0-24.

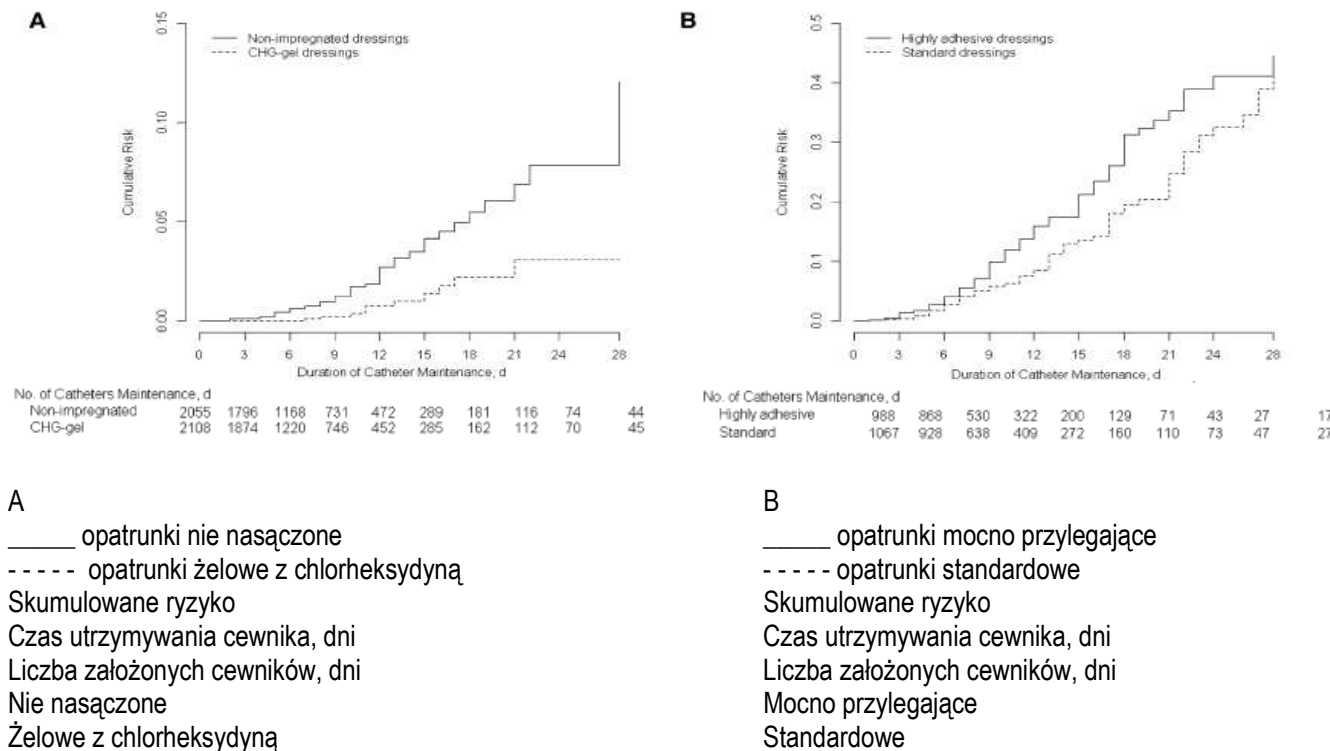
TABELA NR 2. DANE DOTYCZĄCE CEWNIKÓW

Zmienna	Wszystkie cewniki (n = 4.163)	Op. standardowe (n = 1.067)	Mocno przylegające (n=988)	Z chlorheksydyną (n = 2.108)
Dane dla wszystkich cewników donaczyniowych				
Okres założenia, dni, mediana (IQR)	6 (4-11)	7 (4-12)	6 (3-10)	6 (4-11)
Doświadczenie os. zakładającej <50 zabiegów, n (%)	1.530 (36,8)	380 (35,6)	391 (39,6)	759 (36)
Drobnoustroje w miejscu wkłucia, n (%)	2.303 (55,3)	592 (55,5)	528 (53,4)	1.183 (56,1)
Przewiezienie na salę operacyjną z założonym cewnikiem, n (%)				
Ani razu	3.436 (82,5)	877 (82,2)	812 (82,2)	1.747 (82,9)
Jednokrotnie	587 (14,1)	148 (13,9)	140 (14,2)	299 (14,2)
Dwukrotnie	94 (2,3)	24 (1,2)	25 (2,5)	45 (2,1)
Więcej niż 2 razy	46 (1,1)	18 (1,7)	11 (1,1)	17 (0,8)
Przewiezienie poza OIT z założonym cewnikiem, n (%)				
Ani razu	2.638 (63,4)	675 (63,3)	632 (64)	1.331 (63,1)
Jednokrotnie	1.109 (26,6)	272 (25,5)	284 (28,7)	553 (26,2)
Dwukrotnie	294 (7,1)	86 (8,1)	45 (4,6)	163 (7,7)
Więcej niż 2 razy	122 (2,9)	34 (3,2)	27 (2,7)	61 (2,9)
Liczba zmian opatrunków przy 1 cewniku, mediana (IQR)	2 (1-4)	3 (1-5)	2 (1-4)	2 (1-4)
Usunięcie cewnika z uwagi na podejrzenie infekcji, n (%)	563 (13,5)	155 (14,5)	130 (13,2)	278 (13,2)
Dane dot. wyłącznie cewników tętniczych				
Cewnik tętniczy, n (%)	2.201 (52,9)	558 (52,3)	515 (52,1)	1.128 (53,5)
Udowy	773 (35,1)	207 (37,1)	173 (33,6)	393 (34,8)
Promieniowy	1.428 (64,9)	351 (62,9)	342 (66,4)	735 (65,2)
Dane wyłącznie dla cewników donaczyniowych				
Wszystkie CVC, n (%)	1.962 (47,1)	509 (47,7)	473 (47,9)	980 (46,5)
CVC na żyłę szyjnej	728 (37,1)	180 (35,4)	175 (37)	373 (38,1)
CVC na żyłę podobojczykowej	567 (28,9)	152 (29,9)	140 (29,6)	275 (28,1)
CVC na żyłę udowej	667 (34)	177 (34,8)	158 (33,4)	332 (33,9)
Wymiana przewodnika, n (%)	76 (3,9)	23 (4,5)	20 (4,2)	33 (3,4)
Cewniki tunelizowane, n (%)	5 (0,3)	1 (0,2)	2 (0,4)	2 (0,2)
Liczba kanałów cewnika żylnego, n (%)				
Jeden	17 (0,9)	6 (1,2)	3 (0,6)	8 (0,8)
Dwa	201 (10,2)	50 (9,8)	42 (8,9)	109 (11,1)
Trzy	1.458 (74,3)	375 (73,7)	358 (75,5)	725 (74)
Więcej niż trzy	286 (14,6)	78 (15,3)	70 (14,8)	138 (14,1)
Zastosowanie lipidów, n (%)	938 (47,8)	247 (48,5)	219 (46,3)	472 (48,2)
Zastosowanie heparyny, n (%)	615 (31,3)	159 (31,2)	146 (30,9)	310 (31,6)
Przetoczony koncentrat krwinek czerwonych, n (%)	766 (39)	201 (39,5)	182 (38,5)	383 (39,1)

Objaśnienie skrótów: CVC – cewniki wprowadzane do żył centralnych; OIT – oddział intensywnej terapii; IQR – zakres międzykwartylowy

Kolonizacja skóry

Dokonano pomiaru wzrostu posiewu drobnoustrojów za pomocą zestawu Count-Tact® podczas usuwania 2.965 cewników, i w przypadku 918 (31%) z nich wynik był ujemny. Posiewy tworzyły się częściej u pacjentów, u których występowała kolonizacja cewnika (89%), ogólnoustrojowa infekcja odcewnikowa (87,5%) lub odcewnikowe zakażenie krwi (87,5%), niż u pacjentów, u których nie miała miejsca kolonizacja cewnika (67,5%, $p < 0,001$). Mediana (IQR) w przypadku dodatniego wyniku Count-Tact® była istotnie niższa w grupie z opatrunkami zawierającymi chlorheksydynę niż w grupie opatrunków nie zawierających chlorheksydyny, oraz istotnie wyższa w grupie opatrunków mocno przylegających nie zawierających chlorheksydyny niż w grupie opatrunków standardowych (23 [1-101] vs. 10 [0-100]; $p = 0,010$) (zob. Tabela E3).



Ryc. 2. Skumulowane ryzyko wystąpienia (A) ogólnoustrojowej infekcji odcewnikowej (CRI) w przypadku użycia opatrunków żelowych z chlorheksydyną (CHG) oraz opatrunków niesterylnych, oraz (B) kolonizacja powierzchni cewnika w przypadku użycia mocno przylegających opatrunków nie zawierających chlorheksydyny lub opatrunków standardowych.

Timsit, Mimoz, Mourvillier, i in.: Opatrunki żelowe z chlorheksydyną w profilaktyce infekcji odcewnikowych

TABELA NR 3. WSPÓŁCZYNNIKI RYZYKA W ANALIZIE GRUPY PRZEZNACZONEJ DO LECZENIA

Zmienna	Opatrunki bez chlorheksydyny a Opatrunki z chlorheksydyną (941 pacjentów/2.055 cewników vs.	Opatrunki standardowe a Mocno przylegające (476 pacjentów/1.067 cewników
vs.	938 pacjentów /2.108 cewników)	465 pacjentów /988 cewników)
Kolonizacja cewnika		
Występowanie (n na 1.000 dni założenia)	10,9 vs. 4,3	9,6 vs. 12,5
Współczynnik ryzyka	0,412 (0,306-0,556), $p < 0,0001$	1,651 (1,208-2,256), $p = 0,016$
Odczewnikowe zakażenie krwi		
Występowanie (n na 1.000 dni założenia)	1,3 vs. 0,5	1,3 vs. 1,3
Współczynnik ryzyka	0,402 (0,186-0,868), $p = 0,02$	1,215 (0,470-3,142), $p = 0,689$
Ogólnoustrojowe infekcje odcewnikowe		
Występowanie (n na 1.000 dni założenia)	2,1 vs. 0,7	2,3 vs. 1,9
Współczynnik ryzyka	0,328 (0,174-0,619), $p = 0,0006$	1,052 (0,517-2,142), $p = 0,888$

Zdarzenia niepożądane

Nie wystąpiła żadna ogólnoustrojowa reakcja niepożądana na działanie chlorheksydyny. Ostre kontaktowe zapalenie skóry wymagające całkowitego przerwania zakładania opatrunków stosowanych w badaniu wystąpiło u 22 pacjentów z grupy opatrunków zawierających chlorheksydynę (1,1 na 100 cewników), u 4 pacjentów z grupy opatrunków mocno przylegających (0,5 na 100 cewników) oraz u 1 pacjenta z grupy opatrunków standardowych (0,1 na 100 cewników) ($p=0,0005$ przy porównaniu wszystkich trzech grup, $p<0,0001$ przy porównaniu grup otrzymujących opatrunki zawierające i nie zawierające chlorheksydyny, $p=0,17$ przy porównaniu grup otrzymujących opatrunki standardowe i opatrunki mocno przylegające nie zawierające chlorheksydyny).

Kontaktowe zapalenie skóry przeważnie występowało w przypadku jednego cewnika u 1 pacjenta i wybiórczo występowało u pacjentów z niewydolnością wielonarządową, obrzękiem tkanki podskórnej, kruchością skóry. Nie wystąpiły żadne ogólnoustrojowe reakcje niepożądane na działanie chlorheksydyny.

Liczba wyników nieprawidłowych wg systemu oceny opracowanego przez Międzynarodową Grupę ds. Kontaktowego Zapalenia Skóry była istotnie wyższa w grupie pacjentów otrzymujących opatrunki z chlorheksydyną (2,3%) niż bez chlorheksydyny (1%, $p<0,0001$). Wyniki nieprawidłowe występowały częściej w grupie otrzymującej mocno przylegające opatrunki (1,4%) niż w grupie otrzymującej opatrunki standardowe (0,7%; $p=0,0039$).

DYSKUSJA

Opatrunek żelowy z chlorheksydyną zakładany w miejscu wkłucia istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych infekcji odcewnikowych (o 67%) oraz odcewnikowego zakażenia krwi (o 60%), w porównaniu do opatrunków niesterylnych. Wysoka liczba obluźnianych opatrunków malała wraz z zastosowaniem opatrunków mocno przylegających, które powodowały wzrost kolonizacji skóry i cewnika w chwili jego usuwania, nie wpływając na występowanie ogólnoustrojowych infekcji odcewnikowych. Kontaktowe zapalenie skóry przy zastosowaniu opatrunków z chlorheksydyną występowało z częstotliwością 1,1 na 100 cewników, która była porównywalna ze współczynnikiem uzyskanym w przypadku stosowania opatrunków piankowych z chlorheksydyną u podobnych pacjentów OIT [13]. Ostre kontaktowe zapalenie skóry wymagało szybkiego rozpoznania oraz natychmiastowego usunięcia opatrunku nasączonego chlorheksydyną, mimo iż w niniejszym badaniu nie zanotowano przypadków alergii ogólnoustrojowej.

Dzięki stosowanym obecnie programom ciągłej poprawy jakości leczenia, opartych na pakietach terapeutycznych, ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych infekcji odcewnikowych dotyczy niecałych 4% cewników. Większość środków zalecanych w profilaktyce infekcji odcewnikowych było stosowanych przez ośrodki, w których prowadzono badanie, przy zachowaniu niskiego występowania ogólnoustrojowych infekcji odcewnikowych w grupach otrzymujących opatrunki bez chlorheksydyny. Na podstawie wyników szeroko zakrojonego, wieloośrodkowego badania losowego [13] oraz przeprowadzonej metaanalizy [26], opatrunkiem zalecanym obecnie przez Centra Zwalczania i Zapobiegania Chorobom, w celu zmniejszenia liczby przypadków zakażenia krwi związanego z centralnym wkłuciem, jest nasączona chlorheksydyną piankowa gąbka (Biopatch; Ethicon) (kategoria IB) umieszczana pod przezroczystym opatrunkiem z poliuretanu, kiedy zawodzi podstawowa profilaktyka [3]. Użycie tej gąbki wiązało się z niskim występowaniem kontaktowego zapalenia skóry na poziomie 5,3 na 1.000 cewników, jednak występowały trudności z jej zakładaniem; co więcej, gąbka niekiedy nie przylegała do skóry wokół miejsca wkłucia, jeżeli szwy podtrzymujące cewnik znajdowały się bardzo blisko punktu wejścia. Opatrunek Tegaderm CHG posiada przezroczysty hydrofilowy żel zawierający 2% chlorheksydyny (wg/wg) znajdujący się w półprzepuszczalnym przezroczystym opatrunku poliuretanowym, który zapobiega gromadzeniu się płynów oraz pozwala na wzrokową ocenę skóry. Badania wykazały zbliżone działanie antybakteryjne opatrunku Tegaderm CHG, w porównaniu do gąbki nasączonej chlorheksydyną, utrzymujące się do 10 dni [27]. Opatrunek nasączony chlorheksydyną użyty w badaniu zmniejszał częstość ogólnoustrojowych infekcji odcewnikowych oraz odcewnikowego zakażenia krwi w podobnym zakresie jak gąbka [13]. Częstość występowania ostrego kontaktowego zapalenia skóry była porównywalna z wynikami uzyskanymi dla gąbek nasączonych chlorheksydyną.

W poprzednim badaniu [13], zastosowaliśmy standardowe przezroczyste opatrunki Tegaderm, z których 2/3 zmieniono wcześniej niż zostało to zaplanowane, z uwagi na zabrudzenie lub obluźnianie. Spontaniczne obluźnianie się opatrunku wiązało się z kolonizacją cewnika oraz infekcją [28], sugerując, że mocno przylegający przezroczysty opatrunek (Tegaderm HP Transparent Dressing) może zmniejszać kolonizację cewnika oraz częstotliwość występowania ogólnoustrojowych infekcji odcewnikowych. Kolonizacja cewnika i skóry w chwili usuwania cewnika były jednak wyższe w przypadku zastosowania opatrunku Tegaderm HP, mimo istotnego zmniejszenia liczby wcześniejszych zmian opatrunku. Hydrofilowy składnik akrylanowy w opatrunku Tegaderm HP mógł wywołać objawy toksyczności ze strony skóry lub ścieranie się skóry podczas zmiany opatrunku, podwyższając ryzyko kolonizacji w okolicach jednostek włosowo-łojowych.

Nasze badanie jest pierwszym, które ocenia działanie żelowych opatrunków z chlorheksydyną w zakresie zapobiegania ogólnoustrojowym infekcjom odcewnikowym oraz jest drugim szeroko zakrojonym randomizowanym badaniem kontrolowanym (po [13]) wskazującym, iż opatrunki z chlorheksydyną zmniejszają występowanie ogólnoustrojowych infekcji odcewnikowych oraz odcewnikowego zakażenia krwi na OIT. Na dziewięciu z 12 OIT nigdy wcześniej nie korzystano z opatrunków z chlorheksydyną. Ponadto, uzyskaliśmy dane dotyczące wielu przypadków medycznych i chirurgicznych pochodzących z OIT działających w szpitalach klinicznych i innych niż kliniczne. Niemal wszyscy pacjenci spełniający odpowiednie wymogi zostali zakwalifikowani do badania, a kilku pacjentów i cewników zostało utraconych dla potrzeb obserwacji. Wreszcie, wszystkie przypadki podejrzenia infekcji odcewnikowych lub kolonizacji zostały przeanalizowane przez zespół utajnionych ekspertów, w celu zapewnienia właściwej oceny

pierwszorzędowych punktów końcowych. Dlatego też, uzyskane wyniki można w sposób zasadny uogólnić na wszystkich pacjentów w stanie krytycznym, którzy będą potrzebowali założenia cewników wprowadzanych do żył centralnych lub cewników tętniczych na krótki okres czasu.

Powszechne stosowanie opatrunków z chlorheksydyną może nieść ze sobą teoretyczne ryzyko wystąpienia organizmów odpornych na chlorheksydynę. Wcześniejsze badania pokazały jednak, że stężenie chlorheksydyny pozostało większe niż minimalne stężenia hamujące rozwój drobnoustrojów skórnych przez okres 7 dni, oraz że opatrunki żelowe z chlorheksydyną działały skutecznie nawet na najbardziej odporne organizmy [27]. We wcześniejszym badaniu nie wykazano jakiegokolwiek zmniejszenia podatności kolonizujących bakterii na chlorheksydynę [13].

Nasze badanie posiada kilka ograniczeń. Podwójnie ślepa próba nie była wykonalna, z uwagi na brak dostępu do opatrunków żelowych nie zawierających chlorheksydyny. Wykonano jednakże ślepa próbę dla posiewów na powierzchni cewnika, a niezależni eksperci przeprowadzili ślepa analizę wszystkich podejrzeń infekcji odcewnikowych. Ogólnoustrojowe infekcje odcewnikowe, w szczególności bez objawów bakteriemii, mogą być trudne do zdiagnozowania. Jednakże były one oceniane przez ukrytych badaczy a wyniki były podobne, kiedy zastosowano inne punkty końcowe, takie jak kolonizacja cewnika czy częstotliwość występowania odcewnikowego zakażenia krwi. Co ważne, choć zakażenie krwi związane z wkłuciem centralnym może być trudno właściwie zdiagnozować na OIT, zmniejszyła się również częstotliwość zakażeń krwi związanych z wkłuciem centralnym [22]. Kolonizacja cewnika może w niewłaściwy sposób odzwierciedlać infekcję odcewnikową. Ponadto, w przypadku 6,9% cewników, nie uzyskano żadnych posiewów. Potwierdzono jednak pozytywną korelację kolonizacji z odcewnikowym zakażeniem krwi [29] i była ona stosowana jako pierwszorzędowy punkt końcowy w innych prowadzonych w ostatnim czasie randomizowanych badaniach kontrolowanych [30, 31]. W końcu, do odkażania skóry we wszystkich ośrodkach używano albo alkoholowego roztworu jodopowidonu albo 0,5% alkoholowego roztworu chlorheksydyny, gdyż niestety wodny roztwór chlorheksydyny, podobnie jak 2% jej roztwór alkoholowy nie były dostępne na rynku francuskim w chwili prowadzenia badania. Jednakże potencjalna korzyść z zastosowania 2% roztworu chlorheksydyny, alkoholowego bądź nie w porównaniu do 0,5% alkoholowego roztworu chlorheksydyny lub 5% roztworu jodopowidonu pozostaje niejasna [3].

Podsumowując, opatrunek żelowy z chlorheksydyną zmniejszał częstotliwość występowania ogólnoustrojowych infekcji odcewnikowych na OIT, które wprowadziły programy poprawy jakości opieki medycznej, oparte na pakietach terapeutycznych. Mocno przylegający opatrunek bez środka antyseptycznego zmniejszał częstotliwość obluźowywania się opatrunku, lecz zwiększał stopień kolonizacji skóry i cewnika, nie mając wpływu na infekcje odcewnikowe.

Prace autora są dostępne wraz z tekstem niniejszego artykułu pod adresem www.atjournals.org

Podziękowania: Procedury badawcze oraz pełne analizy statystyczne zostały wykonane na Uniwersytecie w Grenoble, U823 przez Stéphane Ruckly i Aurélien Vesin pod nadzorem Jean-Francois Timsit.

Członkowie Grupy Badawczej ds. Opatrunków (w kolejności alfabetycznej):

Osoby prowadzące badanie: S. Alfandari (Tourcoing); D. Annane (Garches, Raymond-Pointcare); M. Antona (Versailles, Garches); E. Azoulay (Paris, St Louis); L. Bouadma (Paris, Bichat-Claude Bernard); X. Becanne (Paris, Hotel Dieu); R. Bronchard (Paris, Bichat-Claude Bernard); E. Canet (Paris, St Louis); R. Gauzit (Paris, Hotel Dieu); N. Gazuit (Clermont-Ferrand); A. Geoffroy (Paris, Bichat-Claude Bernard); H. Georges (Tourcoing); B. Misset (Paris, St Joseph); O. Mimoz (Poitiers); P. Montravers (Paris, Bichat-Claude Bernard); B. Mourvillier (Paris, Bichat-Claude Bernard); M. Wolff (Paris, Bichat-Claude Bernard); B. Souweine (Clermont, Gabriel-Montpied); and G. Troche (Versailles).

Osoby nadzorujące badanie, naukowy personel pielęgniarski oraz technicy ds. biohigieny: M. Adda, K. Amrani, D. Balayn, N. Bazire, E. Boitrou, N. Durat, J. Fournier, C. Garin-Baudras, C. Gaudon, A. Kane, A. Lafabrie, L. Leutretrois, K. Mellouk, V. Nyzam, N. Panel, M. Provent, C. Saint Germain, C. Tournegros, and S. Vizoso. Statistics: S. Ruckly (Universite de Grenoble 1, u823, Grenoble); J.-F. Timsit (Universite de Grenoble 1, U823, Grenoble); and A. Vesin (Universite de Grenoble 1, U823, Grenoble).

Komisja nadzoru bezpieczeństwa badania: X. Arrault (Bichat- Claude Bernard, Paris) and E. Shirr (Grenoble).

Niezależni ukryci asesory: C. Adrie (Paris, Cochin); C. Schwebel (Grenoble France); and J.-R. Zahar (Paris, Necker).

1. 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;20:396-401.
2. 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;163:1584-1590.
3. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, et al. Summary of recommendations: guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;52:1087-1099.
4. Timsit JF, Dubois Y, Minet C, Bonadona A, Lugosi M, Ara-Somohano C, Hamidfar-Roy R, Schwebel C. New challenges in the diagnosis, management, and prevention of central venous catheter-related infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:139-150.
5. Coopersmith CM, Rebmann TL, Zack JE, Ward MR, Corcoran RM, Schallom ME, Sona CS, Buchman TG, Boyle WA, Polish LB, et al. Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30:59-64.
6. Eggimann P, Harbarth S, Constantin MN, Touveneau S, Chevrolet JC, Pittet D. Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet* 2000;355:1864-1868.
7. Suetens C, Morales I, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Lepape A, Gastmeier P, Schmit JC, Valinteliene R, Fabry J. European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results. *J Hosp Infect* 2007;65:171-173.
8. Institut National de Veille Sanitaire. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Résultats Rea-Raisin, France, 2010 [accessed 2012 Sep 7]. Available from: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8053.
9. Davidoff F. Heterogeneity is not always noise: lessons from improvement. *JAMA* 2009;302:2580-2586.
10. Pronovost PJ, Goeschel CA, Colantuoni E, Watson S, Lubomski LH, Berenholtz SM, Thompson DA, Sinopoli DJ, Cosgrove S, Sexton JB, et al. Sustaining reductions in catheter related bloodstream infections in Michigan intensive care units: observational study. *BMJ* 2010;340:c309.
11. Mermel LA. What is the predominant source of intravascular catheter infections? *Clin Infect Dis* 2011;52:211-212.
12. Shapey IM, Foster MA, Whitehouse T, Jumaa P, Bion JF. Central venous catheter-related bloodstream infections: improving post-insertion catheter care. *J Hosp Infect* 2009;71:117-122.
13. Timsit JF, Schwebel C, Bouadma L, Geffroy A, Garrouste-Orgeas M, Pease S, Haurault MC, Haouache H, Calvino-Gunther S, Gestin B, et al. Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1231-1241.
14. Timsit JF. Updating of the 12th consensus conference of the Societe de Reanimation de Langue Francaise (SRLF): catheter related infections in the intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:315-322.
15. Timsit JF. Central venous access in intensive care unit patients: is the subclavian vein the royal route? *Intensive Care Med* 2002;28:1006-1008.
16. Sherertz RJ, Raad II, Belani A, Koo LC, Rand KH, Pickett DL, Straub SA, Fauerbach LL. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 1990;28:76-82.
17. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis: critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med* 1987;147:873-877.
18. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, Laplanche A, Brun-Buisson C, Tancrede C. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354:1071-1077.
19. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249-1272.
20. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995;33:2233-2239.
21. Wilkinson DS, Fregert S, Magnusson B, Bandmann HJ, Calnan CD, Cronin E, Hjorth N, Maibach HJ, Malalten KE, Meneghini CL, et al. Terminology of contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1970;50:287-292.
22. Sihler KC, Chenoweth C, Zalewski C, Wahl W, Hyzy R, Napolitano LM. Catheter-related vs. catheter-associated blood stream infections in the intensive care unit: incidence, microbiology, and implications. *Surg Infect (Larchmt)* 2010;11:529-534.
23. Donner A, Klar N, Zou G. Methods for the statistical analysis of binary data in split-cluster designs. *Biometrics* 2004;60:919-925.
24. Lee E, Wei L, Amato D. Cox-type regression analysis for large numbers of small groups of correlated failure time observations. In: Klein J, Goel PK, editors. Survival analysis: state of the art: NATO ASI Series. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic 1992. pp. 237-247.
25. Gail M, Simon R. Testing for qualitative interactions between treatment effects and patient subsets. *Biometrics* 1984;41:361-372.
26. Ho KM. Comment on: use of chlorhexidine-impregnated dressing to prevent vascular and epidural catheter colonization and infection. A meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:811-814.
27. Karpanen TJ, Casey AL, Conway BR, Lambert PA, Elliott TS. Antimicrobial activity of a chlorhexidine intravascular catheter site gel dressing. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1777-1784.
28. Timsit JF, Bouadma L, Ruckly S, Schwebel C, Garrouste-Orgeas M, Bronchard R, Calvino-Gunther S, Laupland KB, Adrie C, Thuong M, et al. Dressing disruption is a major risk factor for catheter-related infections. *Crit Care Med* 2012;40:1707-1714.
29. Rijnders BJ, Van Wijngaarden E, Peetermans WE. Catheter-tip colonization as a surrogate end point in clinical studies on catheter-related bloodstream infection: how strong is the evidence? *Clin Infect Dis* 2002;35:1053-1058.
30. Mimoz O, Villeminey S, Ragot S, Dahyot-Fizelier C, Laksiri L, Petitpas F, Debaene B. Chlorhexidine-based antiseptic solution vs alcohol-based povidone-iodine for central venous catheter care. *Arch Intern Med* 2007;167:2066-2072.
31. Parienti JJ, Thirion M, Megarbane B, Souweine B, Ouchikhe A, Polito A, Forel JM, Marque S, Misset B, Airapetian N, et al. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:2413-2422.