

Skin antiseptics with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial

Mimoz, O. I *et al. Lancet* 2015 Sep 18 (Epub ahead of print)

Hintergrund

- Bisherige Studien zeigten Tendenz zu besserem Outcome mit Chlorhexidin vs. Povidone-Iod, jedoch teils methodische Schwächen (mit vs. ohne Alkohol) oder zu klein.
- Vorteil vorgängigen Hautwaschens („scrubbing“) der Kathetereinstichstelle ist nicht klar.
- In vitro: - 70 % Isopropyl-Alkohol dem 69 % Ethanol überlegen
- Chlorhexidin hat residuellen („post-antibiotischen“) Effekt, Iod nicht.

Hypothese

- 2 % Chlorhexidin-70 % Isopropyl Alkohol kann Katheter-bezogene („cather-related“) Infektionen effizienter verhindern als 5 % Povidone Iod – 69% Ethanol.
- Vorgängiges Hautwaschen („scrubbing“) kann Katheter-Kolonisation nicht verringern.

Methode

- Open-label, multizentrische, randomisierte, „two-by-two factorial“ Studie
- Teil-gesponsort durch Chlorhexidin-Produzenten
- 11 Intensivstationen (je 5 med./chir., 1 gemischt) in 6 Spitälern in Frankreich
- Einschluss: ≥ 18 Jahren mit arteriellem, Dialyse- oder zentralvenösen Katheter (> 48 h)
- Ausschluss: Überempfindlichkeit, Tod in 48 h, antibiotisch-beschichteter Katheter
- Ärzte und Pflege nicht verblindet; Labor, Outcome assessors, Statistiker verblindet
- Ablauf Kathetereinlage/-management
 - Falls „scrubbing“: Chlorhexidine (4 %) oder Povidone Iod (4 %) für 15 s
 - „Maximal barrier“ Massnahmen; Verband mit Folie (ohne Antibiotika/-septika)
 - Verbands-Wechsel 24 h, dann 3-7 Tage, jeweils mit Antiseptikum wie Studienarm
- Mikrobiologische Diagnostik:
 - 2 x 2 BK bei V.a. Katheterinfekt, Fieber/Hypothermie/Schüttelfrost/Schock
 - Quantitative „Broth“-Verdünnungs Kultur der Kath.-Spitze (pos. bei > 1000 CFU/ml)
 - „Agar-Abklatsch“ der Haut-Einstichstelle vor Katheter-Entfernung
- Definition Endpunkt „Catheter-related infections“:
 - „Catheter-related“ sepsis: Kath.-Kolonisation; Fieber/Hypothermie, welches stoppt nach Kath.-Entfernung, oder Eiter an Einstichstelle; keine Bakteriämie; keine anderweitige Infektion
 - „Catheter-related bloodstream infection“: mind. 1 pos. periphere BK (48 h vor/nach Kath-Entfernung); Gleicher Erreger auf Katheter oder DTP > 2 h; Hypothermie/Fieber; keine andere Infekt-Quelle

- Outcome:
 - Primär: Inzidenz der „catheter-related“ Infektionen bei Chlorhexidin vs. Iod
Inzidenz der Kath.-Kolonisation bei „One-step“ vs. „Two-step“
 - Weitere: CR-BSI, Hautkolonisation der Einstichstelle, Mortalität, Dauer des ICU-Aufenthaltes, Safety, Kosten

Resultate

- 2349 Patienten, 5259 Katheter (Figure 1); Patienten/Kath.-Charakteristika: Table 1 und 2
- „cath-related“ Infekt: 0.28 vs. 1.77/1000 Kath.-Tage für Chlorhexidin vs. Iod ($p=0.0002$)
- „cath-related“ BSI: 0.28 vs. 1.32/1000 Katheter-Tage für Chlorhexidin vs. Iod ($p=0.003$)
- Kolonisation: 3.34 vs. 18.74/1000 Katheter-Tage für Chlorhexidin vs. Iod ($p<0.0001$)
- Unterschied auch in den meisten Untergruppen vorhanden (s. Appendix)
- ZVK: kein signifikanter Unterschied der Infektionen Chlorhexidin vs. Iod, nur signifikant bei Kolonisation
- Kein Unterschied Chlorhexidin vs. Iod in Mortalität oder Hospitalisationsdauer
- Kein Unterschied one-step vs. two-step, ausser bei *S. aureus* BSI (s. Appendix)
- Positive Hautkulturen korrelierten mit Kolonisation und Infekt (s. Appendix)
- Hautkulturen: 4 vs. 41 CFU bei Chlorhexidin vs. Iod ($p<0.0001$)
- Mehr unerwünschte Hautreaktionen bei Chlorhexidin (3 % schwer) vs. Iod (1 % schwer)
- NNT: 78 Katheter (8 d Liegedauer) mit Chlorhexidin statt Iod verhindert 1 Infektion

Diskussion

Gemäss Autoren

- Überlegenheit von Chlorhexidin-Alkohol bestätigt → Anpassen der Empfehlungen
- Fehlende Signifikanz bei ZVK-Infekte evtl. durch fehlende statistische power
- Population mit tiefer baseline Inzidenz catheter-related Infektionen trotz hoher Mortalität, möglicherweise aufgrund maximal barrier-Massnahmen, „preventive measures“

Schwächen:

- Keine Verblindung des betreuenden Teams
- Verschiedene Alkohol-Formulierungen, -Konzentrationen als möglicher Bias
- Keine regelmässigen Kontrollen der Adhärenz an Protokoll
- Zusätzlicher Effekt der Dekontamination des Ventils als möglicher Bias

Stärken:

- Hohe Einschlussquote, viele Patienten, breites Patientengut, gute Generalisierbarkeit

Offene Fragen

- Was ist mit Bakteriämien ohne Fieber/Hypothermie – auch eingeschlossen?
- Welche Antibiotika? Resistenzprofil (MRSA)? Infektfoci bei sept. Schock (hämatogen)?
- Tiefe Infektinzidenz, da wenig BK erfolgt bzw. nur +/- 48 h nach Kath-Entfernung?
- Wieviele sind an Kathetersepsis (oder deren Folgen) gestorben?
- Erhöhte relative Inzidenz von *S. aureus*-BSI bei non-scrubbing relevant?
- Mittlere ICU-Aufenthalt 8 d, aber meiste Infektionen später; früher ZVK-Wechsel sinnvoll?