

Czynniki ryzyka wystąpienia zapalenia żyły w miejscu infuzji w przypadku stosowania małych kaniul do żył obwodowych

Randomizowane badanie kontrolowane

Dennis G. Maki, MD, i Marilyn Ringer, BSN, MS

Annals of Internal Medicine. 1991;114:845-854.

Z University of Wisconsin Medical School i University of Wisconsin Hospital and Clinics, University of Wisconsin w Madison, Madison, Wisconsin. W celu uzyskania aktualnego adresu autora, należy sięgnąć na koniec tekstu.

Cel: Zidentyfikowanie czynników ryzyka wystąpienia zapalenia żyły w miejscu infuzji w przypadku stosowania małych kaniul do żył obwodowych.

Projekt: Badanie randomizowane dwóch materiałów kaniul z rozważaniem 21 potencjalnych czynników ryzyka.

Instytucja: Szpital uniwersytecki.

Pacjenci: Hospitalizowani dorośli bez granulocytopenii, którzy otrzymali kaniulę do żył obwodowych.

Interwencje: Kaniule były zakładane przez lekarzy-stażystów lub pielęgniarki z oddziału, a do każdego wkłucia przydzielano losowo kaniulę wykonaną z tetrafluoroetyleno-heksafluoropropylenu (FEP-Teflon) lub nowatorskiego polieteryuretanu bez ulegających wypłukaniu dodatków (PEU-Vialon).

Pomiary: Pielęgniarki zaangażowane w badanie codziennie oceniały miejsca wkłucia pod kątem stanu zapalnego poprzez przyznanie punktów i wykonywały posiew materiału z kaniul po ich usunięciu.

Wyniki: Ryzyko wystąpienia zapalenia żyły wyznaczone metodą Kaplana-Meiera przekroczyło 50% w 4. dniu po założeniu kaniuli. Antybiotyki dożylnie (ryzyko względne 2,00), płeć żeńska (ryzyko względne 1,88), przedłużająca się (> 48 godzin) kaniulacja (ryzyko względne 1,79) i materiał kaniuli (PEU-Vialon; FEP-Teflon) (ryzyko względne 0,73) pozwalały w dużym stopniu przewidywać wystąpienie zapalenia żyły w modelu proporcjonalnych hazardów Coxa (każdy, $P < 0,003$). Najlepiej dopasowany model dla zapalenia żyły pozwolił zidentyfikować te same czynniki prognostyczne plus odcewnikowe zakażenie (ryzyko względne 6,19), zapalenie żyły przy wcześniejszej kaniuli (ryzyko względne 1,54) i miejsce anatomiczne (dłoń:przedramię, ryzyko względne 0,71; nadgarstek:przedramię, ryzyko względne 0,60). Mała częstość występowania miejscowego odcewnikowego zakażenia była porównywalna w przypadku dwóch materiałów kaniuli (5,4% [95% CI od 3,8% do 7,6%] i 6,9% [CI od 4,9% do 9,6%]); żaden z 1054 cewników badanych prospektywnie nie spowodował bakteriemii.

Wnioski: Do rozwinienia się zapalenia żyły w miejscu infuzji przyczynia się wiele czynników, w tym rozwór do wlewu i czas trwania kaniulacji. Użycie kaniul do żył obwodowych z materiału PEU-Vialon wydaje się stwarzać takie samo ryzyko wystąpienia odcewnikowego zakażenia jak użycie kaniul wykonanych z materiału FEP-Teflon, a PEU-Vialon może pozwolić na dłuższą kaniulację przy mniejszym ryzyku wystąpienia zapalenia żyły.

Ryzyko wystąpienia odcewnikowej bakteriemii w przypadku kaniul z materiału FEP-Teflon i PEU-Vialon jest na tyle małe, że zalecanie użycia małych, stalowych igieł w przypadku większości terapii dożylnych drogą żył obwodowych nie wydaje się być uzasadnione.

Zapalenie żyły związane z miejscem infuzji, definiowane jako stan zapalny żyły poddawanej kaniulacji, jest częstą przyczyną bólu i dyskomfortu u szacowanych 25 milionów pacjentów otrzymujących co roku terapię infuzyjną przez kaniule do żył obwodowych w szpitalach amerykańskich. Badania prowadzone przez ostatnie dwa dziesięciolecia wykazały, że u od 27% do 70% pacjentów otrzymujących terapię dożylną drogą żył obwodowych rozwija się zapalenie żyły, które wymaga usunięcia kaniuli, wprowadzenia nowej kaniuli w innym miejscu i często miejscowego leczenia oraz leków przeciwbólowych (1-5). W wytycznych w zakresie postępowania w terapii dożylniej zaleca się codzienną obserwację miejsc wkłucia kaniul i rotację miejsc wkłucia kaniuli co 24 do 48 godzin w celu zredukowania ryzyka wystąpienia zapalenia żyły i infekcji (1-6). Ta praktyka przyczynia się do znacznego zwiększenia kosztów terapii dożylnych.

Większość badaczy wysnuła wniosek, że zapalenie żyły w miejscu infuzji jest głównie zjawiskiem fizykochemicznym. W oparciu o badania kliniczne, które w większości cechowały duże ograniczenia, takie jak małe próby w badaniach, ocena relatywnie niewielu czynników ryzyka (oraz nieczęsta ocena odcewnikowego zakażenia) i niekompletne analizy statystyczne (oraz rzadkie wykorzystanie technik wielozmiennowych), informowano o wielu czynnikach, które znacząco zwiększają

ryzyko wystąpienia zapalenia żyły ($P < 0,05$). Te czynniki obejmują materiał kaniuli, długość i wielkość średnicy wewnętrznej; wprawę operatora w zakładaniu; miejsce anatomiczne kaniulacji; czas trwania kaniulacji; częstość zmian opatrunku; charakter roztworu do wlewów i czynniki związane z gospodarzem, takie jak wiek pacjenta, rasa kaukaska, płeć żeńska i obecność chorób podstawowych (1-5). W żadnym badaniu, o którym informowano, nie zbadano wpływu wielu potencjalnych czynników związanych z gospodarzem i czynników terapeutycznych, w szczególności wpływu materiału kaniuli i odcewnikowego zakażenia na występowanie zapalenia żyły w miejscu infuzji na dużej próbie kaniul do żył obwodowych, które są wykorzystywane w warunkach klinicznych.

Choć większość kaniul do żył obwodowych używanych obecnie w Stanach Zjednoczonych jest wytworzonych z materiału Teflon, dostępne są kaniule wytworzone z poliuretanów. Nowatorski materiał kaniul, polieteruretan (PEU) (PEU-Vialon, Becton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey) bazuje na glikolu eteru politetrametylenowego, 4,4'-diizocyjanianie difenylometylenu i 1,4-butanediolu. Nie wymaga katalizatorów ani stabilizatorów w produkcji, posiada gładszą mikropowierzchnię i jest termoplastyczny oraz bardziej hydrofilny, stając się bardziej elastyczny niż Teflon w temperaturze ciała. Wywołuje również mniejszą adhezję płytek krwi w warunkach in vitro i mniejszą zakrzepicę oraz stan zapalny u zwierząt eksperymentalnych (7, 8).

Informujemy o wynikach randomizowanego badania klinicznego obejmującego 1054 kaniule do żył obwodowych założone u pacjentów w szpitalu uniwersyteckim. Badanie przeprowadzono w celu określenia ryzyka względnego wystąpienia zapalenia żyły i odcewnikowego zakażenia w przypadku kaniul wykonanych z materiału FEP-Teflon oraz zidentyfikowania czynników ryzyka, które pozwalają przewidywać wyższe (lub niższe) ryzyko wystąpienia zapalenia żyły. Prospektywnie oceniono 21 potencjalnych czynników ryzyka pod kątem przyczyniania się do wystąpienia zapalenia żyły w miejscu infuzji za pomocą modeli proporcjonalnych hazardów o czasie dyskretnym.

Tabela 1. Cechy pacjentów i kaniul w dwóch grupach kaniul

Cecha	FEP-Teflon (n = 574)	PEU-Vialon (n = 480)
Pacjenci		
Średni wiek, lata	52	51
Mężczyźni:kobiety, %	57:43	57:43
Usługa, %		
Medyczna	36,2	39,0
Chirurgiczna	63,8	61,0
Oddział intensywnej terapii, %	17,2	14,0
Poziom glukozy we krwi > 8,3 mmol/l (> 150 mg/dl), %	25,4	23,5
Choroba nowotworowa, %	22,6	22,7
Otrzymywanie antybiotykoterapii, %	75,3	75,4
Cewnik urologiczny, %	40,9	35,4
Aktywna infekcja nieodcewnikowa, %	10,8	12,5
Kaniula, %		
Pierwsza kaniula	398 (69,3)	316 (65,8)
Kolejna kaniula	176 (30,7)	164 (34,2)
Założenie		
Średni dzień pobytu w szpitalu	7,6	7,2
Przez pielęgniarkę:lekarza-stażystę, %	60:40	70:30*
Trudne założenie wkłucia, %	11,2	12,1
Na sali operacyjnej: oddział, %	38:62	27:73
Przyczyna założenia kaniuli, %		
Płyny	51,4	57,1
Produkty krwi	10,3	6,7 [†]
Leki dożylnie	17,8	22,1
Usunięcie z powodu nacieczenia, przecieku lub skrzepliny, %	25,5	28,1
Godziny pozostawania w naczyniu		
12-24, %	17,6	13,1 [‡]
25-48, %	34,1	32,5
49-72, %	20,2	23,5
> 72, %	28,0	30,8
Średnia ± SE (zakres), godz.§	59 ± 2 (12-281)	65 ± 2 (12-262) [†]
Przyleganie opatrunku w momencie zdejmowania, %		

Dobrze przylega	98,6	97,9
Odstające krawędzie	1,2	1,7
Nieokluzyjny	0,2	0,4
Wilgoć na opatrunku w momencie zdjęcia, %	7,8	9,6
Wilgoć lub krew na skórze pod opatrunkiem w momencie zdjęcia, %	9,9	11,9

* $P < 0,01$
† $P < 0,05$
‡ $P = 0,042$ według testu dla trendu liniowego w czterech kategoriach.
§ SE (ang. *standard error*) - błąd standardowy.

Metody

Źródła danych

W szpitalu uniwersyteckim University of Wisconsin Hospital w Madison, liczącym 450 łóżek, kaniule do żył obwodowych zakładali lekarze-stażysci, pielęgniarki i studenci medycyny. Pacjenci, którym podawano wlewy, otrzymywali opiekę zgodnie z podanymi wytycznymi (6, 9).

Pacjenci w wieku powyżej 18 lat bez granulocytopenii, u których planowano założenie kaniuli do żył obwodowych, zostali poinformowani o charakterze i celu badania, zanim zostali poproszeni o udzielenie zgody na piśmie na udział. Badaliśmy rolę materiału kaniuli w predysponowaniu do wystąpienia zapalenia żyły w miejscu infuzji poprzez losowe przydzielenie każdego nowego wkłucia kaniuli do żył obwodowych do grupy z kaniulą o rozm. 3,2 cm (1,25 cala) (Jelco, Critikon, Tampa, Florida) wytworzonej z tetrafluoroetyleno-heksafluoropropylenu (FEP-Teflon, DuPont, Wilmington, Delaware) lub kaniuli o rozm. 2,5 cm (1 cal) wytworzonej z materiału PEU-Vialon (Insyte, Deseret Medical, Sandy, Utah).

Do antyseptyki skóry przed założeniem kaniuli używano 10% jodopowidonu (Triad Medical, Franklin, Wisconsin). W tym badaniu przy żadnych kaniulach nie użyto aplikowanych powierzchniowo maści antybakteryjnych ani antyseptycznych. Na kaniule zakładano opatrunek składający się z kawałka jałowej gazy o wymiarach 5,1 x 5,1 cm (Hermitage Hospital Products, Niantic, Connecticut) i plastra (Transpore, 3M, St. Paul, Minnesota).

Kaniule były zakładane przezskórnie w nowym miejscu przez lekarza-stażystę lub pielęgniarkę. Pielęgniarki uczestniczące w badaniu (które były dostępne na wezwanie przez 24 godziny na dobę) losowo przydzielały każde wkłucie do odpowiedniego materiału kaniuli i przed wykonaniem wkłucia uzyskiwały wyjściowy materiał na posiew ze skóry w miejscu wkłucia. Aby ocenić indywidualną biologiczną podatność jako czynnik ryzyka wystąpienia zapalenia żyły, badano wszystkie kaniule do żył obwodowych zakładane u pacjentów, jednak każdą nową kaniulację przydzielano losowo do kaniuli wykonanej z jednego z dwóch materiałów cewników.

Każdego pacjenta oglądał codziennie członek zespołu badawczego. Pacjenta pytano o ból w miejscu wkłucia, a miejsce wkłucia badano palpacyjnie. Co drugi dzień, gdy pacjent odczuwał ból lub dyskomfort w miejscu wkłucia bądź gdy opatrunek słabo przystawał, opatrunek zdejmowano, kontrolowano miejsce wkłucia, ponownie oczyszczano jodopowidonem i zakładano nowy opatrunek. Codziennie i przy wszystkich zmianach opatrunków oraz w momencie usuwania kaniuli oceniano ilościowo miejsce wkłucia poprzez przyznanie punktów pod kątem bólu (0, 1), tkliwości (0, 1), rumienia (od 0 do 2), występowania ropienia (0, 1), obrzęku (od 0 do 2) i powrózka wyczuwalnego palpacyjnie (0, 1).

Decyzje o usunięciu kaniul były podejmowane niezależnie przez lekarzy pacjentów. W momencie usuwania kaniuli, ponownie wykonywano posiew materiału ze skóry wokół miejsca wkłucia kaniuli, z nasadki kaniuli, próbki płynu dożylnego, a kaniulę usuwano i wykonywano posiew z kaniuli.

Badanie ograniczało się do kaniul, które pozostawały w naczyniu przez przynajmniej 12 godzin. W przypadku każdej kaniuli, uzyskiwano cechy demograficzne pacjenta i informacje o schorzeniach podstawowych, infekcji i antybiotykoterapii. Odnotowywano również osobę zakładającą kaniulę, rozmiar Gauge kaniuli, miejsce anatomiczne, trudności z wkłuciem (czy konieczne były trzy lub większa liczba wkłuć do żyły), stan miejsca wkłucia i okres pozostawiania kaniuli w naczyniu. Obserwację pacjentów prowadzono przez 3 dni po usunięciu kaniuli w celu wykrycia utajonego miejscowego stanu zapalnego związanego z użyciem kaniuli (10).

Metody mikrobiologiczne

Jak opisywano wcześniej, wykonywano posiew ilościowy materiału pobranego ze skóry wokół kaniuli (10 cm²) przy użyciu sterylnej płytki; cewniki usuwano w sposób aseptyczny i poddawano hodowli półilościowej; posiewy z nasadek kaniul wykonywano przy użyciu aplikatora z bawełnianą końcówką (11, 12). Płyn (7 ml) pobierano z zestawu do podawania i poddawano hodowli ilościowej (9).

Odcewnikowe zakażenie

Dodatni wynik posiewu półilościowego z kaniuli (≥ 15 jednostek tworzących kolonię [ang. *colony-forming units*, CFU]) uznawano za równoznaczny z kolonizacją kaniuli (12). Półilościowe posiewy z kaniuli i posiewy krwi, które dały wynik dodatni na obecność pewnych gatunków przy ujemnym wyniku posiewu roztworu do wlewów i braku danych klinicznych, z autopsji lub mikrobiologicznych identyfikujących inne oczywiste źródło sepsy, wskazywały na sepsę odcewnikową (11, 12).

Sepsa spowodowana zanieczyszczonym roztworem do wlewów

Wyizolowanie tych samych gatunków w posiewach roztworu do wlewów i posiewach krwi pobranej oddzielnie przezskórnie, przy ujemnym wyniku półilościowego posiewu z kaniuli dla organizmu zakażającego i braku innego identyfikowalnego źródła sepsy, wskazywało na sepsę spowodowaną zanieczyszczonym roztworem do wlewów (9, 11).

Tabela 2. Kolonizacja i zanieczyszczenie w momencie usunięcia kaniuli w dwóch grupach kaniul

Zmienna*	FEP-Teflon (n = 574)	PEU-Vialon (n = 480)
Kolonizacja skóry w miejscu wkłucia		
Przed dezynfekcją, średni logarytm CFU \pm SE	1,82 \pm 0,08	1,93 \pm 0,09
Po dezynfekcji, średni logarytm CFU \pm SE	0,52 \pm 0,05	0,49 \pm 0,05
W momencie usunięcia, średni logarytm CFU \pm SE	0,95 \pm 0,07	0,99 \pm 0,08
> 10 CFU, n (%)	98(17,1)	90 (18,8)
Kolonizacja miejsca wkłucia, %		
Gronkowce koagulazo-ujemne	16,2	18,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,2	0,2
Pałeczki Gram-ujemne	0,2	
Drożdże		0,2
Kontaminacja (> 10 CFU) nasadek kaniuli w momencie usunięcia		
Liczba (%)	43 (7,5)	26 (5,4)
Średni logarytm CFU \pm SE	0,40 \pm 0,05	0,39 \pm 0,05
Płyn dożylny		
Zanieczyszczony (> 10 CFU)	6 (1,0)	4 (0,8)
* Brak różnicy pomiędzy grupami był istotny statystycznie przy P < 0,05. CFU (ang. <i>colony-forming unit</i>) - jednostka tworząca kolonię; SE (ang. <i>standard error</i>) - błąd standardowy.		

Tabela 3. Zakażenie odcewnikowe w dwóch grupach kaniul

Zmienna*	FEP-Teflon (n = 574)	PEU-Vialon (n = 480)
Zakażenie odcewnikowe, n (%)		
Miejscowe (≥ 15 CFU)	31 (5,4)	33 (6,9)
Bakteriemia	0	0
Organizmy zakażające, n		
Gronkowce koagulazo-ujemne	27	32
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0
Pałeczki Gram-ujemne	0	0
Drożdże	0	1
Średni logarytm CFU \pm SE na zakażonych kaniulach	4,60 \pm 0,04	4,48 \pm 0,06

* Brak różnicy pomiędzy grupami był istotny statystycznie przy P < 0,05.

CFU (ang. *colony-forming unit*) - jednostka tworząca kolonię;

SE (ang. *standard error*) - błąd standardowy.

Zapalenie żyły

Obecność dwóch lub większej liczby poniższych objawów przedmiotowych lub podmiotowych podczas badania miejsca wkłucia kaniuli wskazywało na zapalenie żyły: ból, tkliwość, rumień, obrzęk, występowanie ropienia i wyczuwalny palpacyjnie powróżek (11, 12).

Ciężkie zapalenie żyły

Przy zastosowaniu ilościowej skali oceny w oparciu o sumę wszystkich mierników stanu zapalnego (maksymalna liczba punktów 9), zapalenie żyły z punktacją powyżej 77. percentyla wszystkich punktacji zapalenia żyły wskazywało na ciężkie zapalenie żyły.

Statystyki

W oparciu o przewidywany wskaźnik występowania miejscowego odcewnikowego zakażenia na poziomie przynajmniej 5% i przewidywany wskaźnik występowania odcewnikowego zapalenia żyły na poziomie 30% (11) obliczyliśmy, że w grupie z każdym materiałem kaniuli potrzeba 500 kaniul, aby wykazać z dużym stopniem pewności statystycznej (zarówno alfa, jak i beta < 0,05) 50% różnicę w częstości występowania miejscowego zakażenia i 25% różnicę w częstości występowania zapalenia żyły między grupami (13).

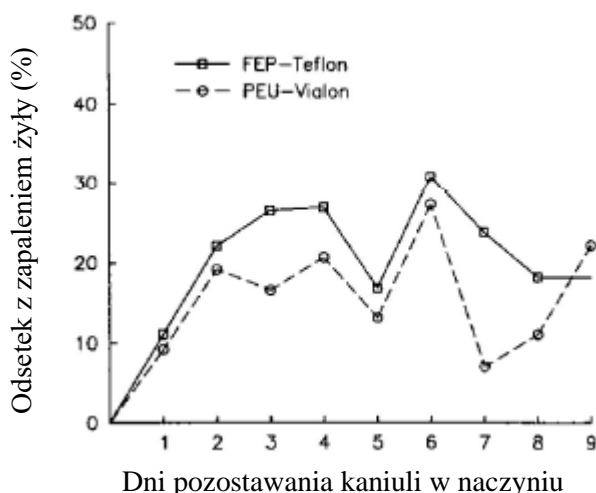
W przypadku danych jakościowych, istotność różnicy określano przy użyciu testu chi kwadrat lub dokładnego testu Fishera, a w przypadku danych ciągłych, przy użyciu testu t-Studenta. W przypadku porządkowych danych jakościowych, różnice badano przy użyciu testu chi kwadrat dla trendu liniowego (14). Skumulowane ryzyko rozwinięcia się zapalenia żyły lub odcewnikowego zakażenia w każdej grupie materiału kaniuli porównano za pomocą testu logarytmicznego rang dla estymatorów Kaplana-Meiera (13).

Aby ocenić, które czynniki ryzyka pozwalały przewidywać wystąpienie zapalenia żyły, oceniono 21 zmiennych przy wykorzystaniu modelowania proporcjonalnych hazardów o czasie dyskretnym (15): materiał kaniuli, epizod z kaniulą (pierwszy lub kolejny), zapalenie żyły przy poprzedniej kaniuli, porę roku (zima [od stycznia do marca] lub wiosna [kwiecień i maj]), średnicę kaniuli (od 14 do 18G lub od 20 do 22G), miejsce anatomiczne (dłoń, nadgarstek lub przedramię), osobę zakładającą kaniulę (lekarz-stażysta lub pielęgniarka), usługę (chirurgiczna lub niechirurgiczna), lokalizację w szpitalu (oddział ratunkowy, sala operacyjna, oddział intensywnej terapii lub oddział), trudności z założeniem, użycie kaniuli do podania dożylnych antybiotyków, dzień pobytu w szpitalu, którym założono kaniulę, wiek i płeć pacjenta, cukrzycę lub pomiary cukru we krwi na poziomie 11,1 mmol/l (200 mg/dl) lub wyższym. W modelowaniu następujące zmienne traktowano jako współzmiennne zależne od czasu: liczba zmian opatrunku (z wyłączeniem dnia usunięcia kaniuli) i obecność wilgoci lub krwi pod opatrunkiem, odcewnikowe zakażenie (≥ 15 CFU), kolonizację miejsca wkłucia (> 10 CFU), kolonizację nasadki kaniuli (> 10 CFU) i gorączkę (≥ 38 °C).

Zmienne uwzględniano w równaniu modelu poprzez interaktywne dobieranie hierarchii równań modeli reprezentujących rosnące stopnie złożoności, z porównywaniem każdego dodatkowego modelu z poprzednim przy użyciu testu ilorazu prawdopodobieństwa (16). Powstałe modele porównywano z modelami wykorzystującymi procedury stopniowego dodawania zmiennych po jednej i kolejnego ich usuwania w przypadku dodania wszystkich w pierwszym kroku, aby zabezpieczyć się przed błędem w doborze zmiennych, a także porównywano z całościowymi modelami, zawierającymi wszystkie zmienne, aby zabezpieczyć się przed czynnikami zakłócającymi (15).

Badanie kilku kaniul u pacjenta pozwoliło na zbadanie indywidualnej podatności biologicznej na zapalenie żyły jako czynnika ryzyka. Prowadzenie kilku obserwacji na jednego pacjenta rodzi jednak pytanie o statystyczną niezależność obserwacji. Założenie zachowania niezależności oceniono porównując modele oparte na całej próbie badania (n = 1054) z modelami opartymi tylko na pierwszej kaniuli pacjenta (n = 714).

Hipotezę multiplikatywną (założenie proporcjonalnych hazardów) modeli testowano poprzez włączenie członów interakcyjnych [czas x czynnik]. Istotne człony interakcyjne włączono do ostatecznych modeli, aby poprzeć ściśle założenie proporcjonalnych hazardów (16). Wszystkie wartości P określano przy użyciu dwustronnych testów istotności. W stosownych przypadkach podane są 95% przedziały ufności (CI).



Rycina 1. Swoiste dla dnia ryzyko wystąpienia zapalenia żyły związane z dwoma materiałami kaniul.

Wyniki

Charakterystyka próby badania

W tym badaniu uczestniczyło ponad 95% pacjentów zaproszonych do wzięcia udziału w rekrutacji; kompletne dane uzyskano dla 1054 u 714 pacjentów. Dwie grupy z kaniulami były bardzo podobne (Tabela 1). Dwie trzecie badanych kaniul w każdej grupie kaniul stanowiły pierwsze kaniule u pacjenta. Większość kaniul w każdej grupie stosowano u pacjentów, którzy byli bardziej podatni na zakażenie szpitalne: Relatywnie duży odsetek pacjentów cechował zabieg operacyjny i duże częstotliwości występowania hiperglikemii, choroby nowotworowej oraz wprowadzenie kaniuli na oddziale intensywnej terapii. Około 10% pacjentów w każdej grupie miało infekcję niezwiązaną z kaniulą.

Każdą kaniulę wprowadzono do żyły obwodowej ręki, zazwyczaj na przedramieniu lub dłoni. Pielęgniarki założyły około dwie trzecie kaniul. Wklucie oceniono jako trudne w 11% do 12% kaniul w każdej grupie. Około jedną trzecią kaniul założono na sali operacyjnej, a resztę na oddziale ratunkowym lub częściej na oddziale. W obu grupach kaniule zakładano z podobnych przyczyn, głównie w celu podawania płynów, produktów krwi lub leków dożylnych (najczęściej antybiotyków).

Kaniule pozostawały w naczyniu średnio o 10% dłużej w grupie z materiałem PEU-Vialon (65 w porównaniu z 59 godzinami; $P = 0,029$) (Tabela 1). W obu grupach więcej niż połowa kaniul pozostawała w naczyniu ponad 48 godzin, a niemal jedna trzecia pozostawała w naczyniu przez 72 godziny lub dłużej.

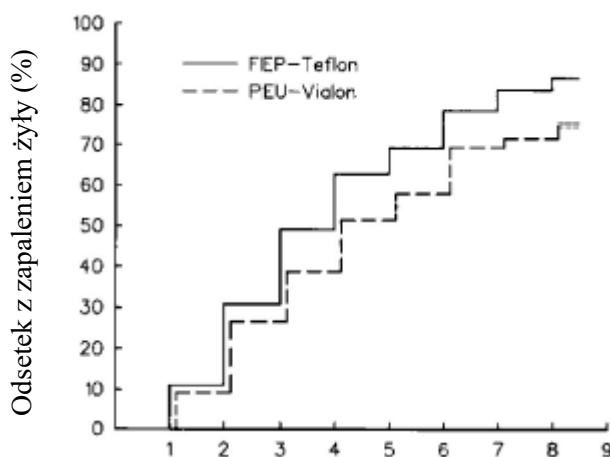
Kolonizacja miejsca wkłucia i zanieczyszczenie nasadek oraz roztworu do wlewów

Posiewy materiału pobranego ze skóry w punkcie wyjściowym przed założeniem kaniuli wykazały obecność około $10^{1,8}$ CFU na 10 cm^2 przed dezynfekcją skóry i $10^{0,5}$ CFU na 10 cm^2 po dezynfekcji skóry w każdej grupie (Tabela 2). Kolonizacja w momencie usunięcia kaniuli również była podobna w obu grupach (około $10^{1,0}$ CFU). Niemal we wszystkich przypadkach skóra w miejscu wkłucia była skolonizowana przez gronkowce koagulazo-ujemne; kolonizacja przez *Staphylococcus aureus*, pałeczki Gram-ujemne lub drożdże była rzadka.

W momencie usunięcia kaniuli, zanieczyszczenie drobnoustrojami w ilości ponad 10 CFU wykazano w przypadku 43 (8%) nasadek kaniul z materiału FEP-Teflon oraz 26 (5%) nasadek kaniul z materiału PEU-Vialon i praktycznie wszystkie wykazały zanieczyszczenie niewielkimi ilościami gronkowców koagulazo-ujemnych (Tabela 2). W trakcie badania zanieczyszczenie roztworu do wlewu stwierdzono tylko 10 razy (Tabela 2). W każdym przypadku płyn był zanieczyszczony niewielką ilością gronkowców koagulazo-ujemnych ($< 10^2$ CFU/ml). Żadna kaniula z zanieczyszczoną nasadką lub płynem do wlewów nie wiązała się z odpowiadającą bakterią.

Odcewnikowe zakażenie

Częstość występowania miejscowego odcewnikowego zakażenia była niska i była porównywalna w obu grupach z materiałem kaniuli (5,4% [CI, od 3,8% do 7,6%] w porównaniu z 6,9% [CI, od 4,9% do 9,6%]; $P > 0,05$) (Tabela 3). Żadnej z 1054 kaniul zbadanych prospektywnie nie uznano za taką, która spowodowała bakteriemię. Porównanie analizy przeżycia metodą testu logarytmicznego rang nie wykazało różnicy w skumulowanym ryzyku wystąpienia zakażenia pomiędzy dwoma materiałami kaniuli ($P > 0,2$).



Dni pozostawiania kaniuli w naczyniu

Rycina 2. Skumulowane ryzyko wystąpienia zapalenia żyły związane z dwoma materiałami kaniuli. Metodą testu logarytmicznego Lang, $P = 0,005$.

Tabela 4. Czynniki prognostyczne wystąpienia zapalenia żyły w próbie badania liczącej 1054 cewników do żył obwodowych*

Czynnik prognostyczny [†]	Współczynnik regresji	Błąd standardowy [‡]	Ryzyko względne	95% CI	Wartość P
Zmienna wskaźnika czasu					
Przecięcie z osią Y (dni 1, 2)	-2,473	0,147	0,08	od 0,06 do 0,11	< 0,001
> 48 godzin (dni 3-9:dni 1,2)	0,585	0,110	1,79	od 1,45 do 2,22	< 0,001
Płeć (żeńska: męska)	0,631	0,108	1,88	od 1,52 do 2,32	< 0,001
Zastosowanie wlewu dożylnego (antybiotyki:inny)	0,695	0,131	2,00	1,55 to 2,59	< 0,001
Materiał kaniuli (PEU-Vialon:FEP-Teflon)	-0,320	0,107	0,73	od 0,59 do 0,90	0,003

* Zgodnie z modelem proporcjonalnych hazardów Coxa
[†] Te zmienne spośród 21 badanych czynników stanowią najlepiej dopasowany model.
[‡] Współczynnika regresji

Zapalenie żyły

Ogółem zapalenie żyły wystąpiło w przypadku 441 kaniul (41,8%). Częstość występowania zapalenia żyły swoistą dla dnia przedstawia Rycina 1, a ryzyko aktuarialne wystąpienia zapalenia żyły przedstawia Rycina 2. Wpływ materiału kaniuli na częstość występowania zapalenia żyły rósł wraz z dłuższym czasem pozostawiania kaniul w naczyniu. Analiza przeżycia z wykorzystaniem testu logarytmicznego rang wykazała zredukowane ryzyko wystąpienia zapalenia żyły w przypadku kaniul z materiału PEU-Vialon ($P = 0,005$) (Rycina 2).

Modelem proporcjonalnych hazardów o czasie dyskretnym jest analiza przeżycia z wykorzystaniem wielu zmiennych prognostycznych. Najbardziej dopasowany model, wykorzystujący 21 czynników badanych jako potencjalne czynniki prognostyczne wystąpienia zapalenia żyły, wykazał, że czas pozostawiania kaniuli w naczyniu (> 2 dni: ≤ 2 dni, ryzyko względne 1,79; $P < 0,001$), płeć (żeńska:męska, ryzyko względne 1,88; $P < 0,001$), użycie kaniuli do podawania antybiotyków dożylnych (ryzyko względne 2,00; $P < 0,001$) i materiał kaniuli (PEU-Vialon:FEP-Teflon, ryzyko względne 0,73; $P = 0,003$) są ważnymi czynnikami prognostycznymi wystąpienia zapalenia żyły w miejscu infuzji w próbie

badania (Tabela 4).

Najlepszy model w zakresie ciężkiego zapalenia żyły pozwolił zidentyfikować te same czynniki prognostyczne, a także zakażenie odcewnikowe (ryzyko względne 6,19; $P < 0,001$), zapalenie żyły przy wcześniejszej kaniuli (ryzyko względne 1,54; $P = 0,009$) i założenie kaniuli na dłoni (ryzyko względne 0,71; $P = 0,05$) lub nadgarstku (ryzyko względne 0,60; $P = 0,01$) w porównaniu z przedramieniem (Tabela 5). Na poziomie indywidualnym, do poziomu istotności statystycznej zbliżało się założenie kaniuli na oddziale ratunkowym lub na sali operacyjnej (ryzyko względne 1,39; $P = 0,06$) oraz na oddziale intensywnej terapii (ryzyko względne 0,59; $P = 0,08$), a nie na oddziale. Wszystkie były istotne statystycznie jako zestaw ($P = 0,013$). Najbardziej dopasowane modele w zakresie wystąpienia zapalenia żyły i ciężkiego zapalenia żyły bazujące wyłącznie na pierwszych kaniulach pozwoliły zidentyfikować te same czynniki ryzyka, z wyjątkiem indywidualnej podatności biologicznej, z podobnymi poziomami ryzyka względnego.

Klinicyści powinni interesować to, jaki jest optymalny, ale bezpieczny czas pozostawiania kaniuli w naczyniu dla celów terapii dożylniej, ponieważ jest to relatywnie łatwe do kontrolowania. Do porównania swoistego dla dnia ryzyka wystąpienia zapalenia żyły z ryzykiem w dniu 2 użyto modelu proporcjonalnych hazardów, zawierającego jedynie zmienne sztuczne dla dnia. Jak przedstawiono na Rycinie 1, częstość występowania zapalenia żyły wyraźnie rosła pomiędzy 24 i 48 godzinami od założenia kaniuli (dzień 1:dzień 2, ryzyko względne 0,44; $P < 0,001$), podczas gdy ryzyko dla każdego innego dnia było podobne jak ryzyko w dniu 2 (dzień 3:dzień 2, ryzyko względne 1,05; dzień 4:dzień 2, ryzyko względne 1,19; dzień 5:dzień 2, ryzyko względne 0,67; dzień 6-9:dzień 2, ryzyko względne, 1,03; $P > 0,05$ dla każdego porównania). Podobnie w przypadku ciężkiego zapalenia żyły, częstość występowania po 48 godzinach była większa niż po 24 godzinach (dzień 1:dzień 2, ryzyko względne 0,42; $P < 0,001$), podczas gdy ryzyko dla każdego późniejszego dnia pozostawało stałe.

Dyskusja

Istnieje coraz większa liczba dowodów na to, że materiał, z którego wytworzony jest cewnik, odgrywa istotną rolę w patogenezie zakażenia związanego z użyciem wyrobu; niektóre materiały zapewniają bardziej atrakcyjną powierzchnię, jeśli chodzi o adhezję patogennych organizmów, takich jak gronkowce czy drożdże (17). Kaniule dożylne wytworzone z materiału Teflon są bardziej odporne na adhezję drobnoustrojów w porównaniu z kaniulami z polichlorku winylu czy polietylenu i wydają się być mniej podatne na kolonizację w warunkach *in vivo* i powodowanie zakażenia (18-20). Większość cewników do żył centralnych używanych w Stanach Zjednoczonych jest wykonanych z polichlorku winylu, polietylenu lub elastomeru silikonowego.

Małe kaniule z materiału Teflon, które są obecnie powszechnie wykorzystywane do terapii dożylniej drogą żył obwodowych, wydają się być kojarzone z dużo mniejszą liczbą zakażeń niż kaniule z polichlorku winylu lub polietylenu używane dekadę temu, które kojarzono z ryzykiem wystąpienia bakteriemii na poziomie od 2% do 5% (1). W przeprowadzonym ostatnio badaniu prospektywnym, obejmującym 2088 kaniul do żył obwodowych wykonanych z materiału FEP-Teflon, nie natrafiliśmy na żadne bakterie związane z użyciem cewników, choć 25% pozostawało w naczyniu przez ponad 72 godziny (11). Inne doniesienia potwierdziły bardzo małe ryzyko wystąpienia bakteriemii, dużo mniejsze niż dwa przypadki na tysiąc cewników, w przypadku użycia małych kaniul do żył obwodowych wytworzonych z materiału Teflon (21-24).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania kaniul do żył obwodowych wytworzonych z poliuretanów, zwłaszcza dotyczące wskaźnika występowania zakażeń. W trzech poprzednich badaniach klinicznych dotyczących cewników poliuretanowych nie wykonywano rutynowych posiewów z cewników (25-27). W naszym prospektywnym badaniu z randomizacją dążyliśmy do stwierdzenia, czy użycie materiału PEU-Vialon będzie wiązać się z porównywalnym wskaźnikiem występowania odcewnikowych zakażeń. Wskaźnik występowania miejscowych odcewnikowych zakażeń, definiowanych jako dodatni wynik półilościowego posiewu (≥ 15 CFU [12]), był bardzo niski w obu grupach, (odpowiednio 5,4% i 6,9%), a różnica pomiędzy obiema grupami nie była istotna statystycznie (Tabela 3). Żadna z 1054 kaniul nie spowodowała bakteriemii. Moc tych danych, jeśli chodzi o zidentyfikowanie 50% różnicy pomiędzy grupami w zakresie miejscowego zakażenia, wynosi 0,42. W przypadku każdej grupy górna granica 95% CI dla bakteriemii wynosi 0,8%. Dla całej próby badania wynosi ona 0,4%. Te dane wskazują, że użycie kaniul do żył obwodowych wykonanych z materiału PEU-Vialon jest dużo bezpieczniejsze niż używanie tych wytworzonych z polichlorku winylu lub polietylenu oraz że cewniki z materiału PEU-Vialon i FEP-Teflon stwarzają porównywalne ryzyko wystąpienia

odcewnikowego zakażenia.

Tabela 5. Czynniki prognostyczne wystąpienia ciężkiego zapalenia żyły*

Czynnik prognostyczny*	Współczynnik regresji	Błąd standardowy†	Ryzyko względne	95% CI	Wartość P
Zmienna wskaźnika czasu					
Przecięcie z osią Y (dni 1, 2)	-3,433	0,291	0,03	od 0,02 do 0,06	< 0,001
> 48 godzin (dni 3-9:dni 1, 2)	1,380	0,271	3,97	od 2,34 do 6,76	< 0,001
Płeć (żeńską: męską)	0,492	0,149	1,64	od 1,22 do 2,19	< 0,001
Powód wlewu dożylnego (antybiotyki:inna)	0,904	0,198	2,47	od 1,68 do 3,64	< 0,001
Materiał kaniuli (PEU-Vialon:FEP-Teflon)	-0,544	0,149	0,58	od 0,43 do 0,78	< 0,001
Zapalenie żyły przy wcześniejszej kaniuli (tak:nie)	0,432	0,165	1,54	od 1,12 do 2,13	0,009
Odcewnikowe zakażenie (tak:nie)	1,822	0,302	6,19	od 3,42 do 11,77	< 0,001
Pora roku (zima: wiosna)§	0,130	0,255	1,14	od 0,73 do 1,77	NI
Interakcje z pora roku-czas§	-0,989	0,318	0,37	od 0,20 do 0,69	0,002
Miejsce anatomiczne					
Dłoń: przedramię	-0,346	0,179	0,71	od 0,50 do 1,00	0,053
Nadgarstek: przedramię	-0,513	0,199	0,60	od 0,41 do 0,88	0,010
Inne:przedramię	-0,389	0,357	0,68	od 0,34 do 1,36	> 0,2
Lokalizacja w szpitalu					
Oddział ratunkowy lub sala operacyjna:oddział	0,326	0,174	1,39	od 0,99 do 1,95	0,061¶
Oddział intensywnej terapii, oddział	-0,522	0,298	0,59	od 0,33 do 1,06	0,079

* Zgodnie z modelem proporcjonalnych hazardów o czasie dyskretnym. NI = nieistotny,

† Te zmienne spośród 21 badanych czynników stanowią najlepiej dopasowany model.

‡ Współczynnika regresji.

§ Pora roku i interakcja pora roku-czas są interpretowane łącznie. Ryzyko względne dla pory roku (zima lub wiosna), gdy kaniula pozostaje w naczyniu mniej niż 48 godzin wynosi więc 1,14. W przypadku okresu dłuższego niż 48 godzin, wynosi ono $1,14 \times 0,37 = 0,42$. Aby znaleźć średnie ryzyko względne ad hoc, należy wziąć $(1,14 + 0,42)/2 = 0,78$.

|| Ta liczba prawdopodobnie jest przeszacowana. Konserwatywny szacunek ryzyka względnego wynosi 1,84 w przypadku zastosowania modelu regresji logistycznej na tym samym zestawie zmiennych.

¶ Jako zestaw, te dwie zmienne były istotne z punktu widzenia włączenia do modelu wykorzystującego bardziej wiarygodny test ilorazu prawdopodobieństwa ($P = 0,013$).

Nasze badanie potwierdza wnioski z przeprowadzonego ostatnio dużego prospektywnego badania kaniul do żył obwodowych (11): Choć nasadki kaniul do żył obwodowych są powszechnie zanieczyszczone w momencie usuwania, kontaminacja nasadki rzadko powoduje bakteriemie związaną z infuzją w terapii infuzyjnej drogą żył obwodowych. Potwierdza ono również wnioski z ostatnich badań, wskazujące na bardzo niskie ryzyko zewnętrznej kontaminacji użytkowego płynu dożylnego, a zwłaszcza bakteriemii wskutek takiej kontaminacji, nawet gdy zestawy dożylne do podawania płynów nie są rutynowo wymieniane częściej niż co 72 godziny (9). Ponieważ większość szpitali amerykańskich dąży do zmiany kaniul do żył obwodowych co 48 do 72 godzin, wymiana zestawu do podawania i kaniuli jednocześnie co trzeci dzień może pozwolić na znaczne oszczędności kosztów (9).

Nasze badanie i inne badania nad kaniulami do żył obwodowych, o których ostatnio informowano, wyraźnie wskazują, że poważnym powikłaniem terapii dożylnej drogą żył obwodowych jest teraz zapalenie żyły w miejscu infuzji (11, 21-24). Głównym bodźcem stojącym za kontynuacją okresowej rotacji miejsc dostępu do żył obwodowych jest ograniczenie ryzyka wystąpienia zapalenia żyły.

W naszym badaniu prospektywnie dążyliśmy do identyfikacji czynników związanych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zapalenia żyły w miejscu infuzji, na które można byłoby wpływać poprzez zastosowanie strategii profilaktycznych. Choć w wielu badaniach (cytowanych w przeglądach 1-5) zidentyfikowano takie czynniki, zaledwie w garstce dane poddano analizie wielozmiennowej (21, 22, 24, 25, 28-32), a spośród wielu badań przemawiających za istotną rolę materiału cewnika w genezie zapalenia żyły, niewiele opierało się na randomizowanych badaniach klinicznych z kaniulami wykonanymi z różnych materiałów (21, 25-27, 33-35) (Tabela 7). W naszym badaniu, w którym zajęto się znaczeniem materiału kaniuli w randomizowanym badaniu, modelowanie

proporcjonalnych hazardów o czasie dyskretnym pozwoliło zidentyfikować siedem czynników prognostycznych statystycznie istotnie podwyższonego ryzyka wystąpienia zapalenia żyły w miejscu infuzji (Tabele 4 i 5).

Czas pozostawiania kaniuli w naczyniu

Częstość występowania zapalenia żyły w obu grupach kaniul stopniowo rosła wraz z wydłużającymi się okresami kaniulacji: Ryzyko wystąpienia zapalenia żyły wg Kaplana-Meiera wyniosło około 30% do dnia 2 i od 39% do 49% do dnia 3 w obu grupach (Rycina 2). Jeśli chodzi o ciężkie zapalenie żyły, wyniosło ono odpowiednio od 10% do 18% i od 19% do 32%. Niezmienny charakter ryzyka swoistego dla dnia po dniu 1 wskazuje jednak, że gdyby rotacja miejsc wkłucia w dniu 2 nie była wykonalna z powodu ograniczonej dostępności powierzchownych żył obwodowych, swoiste dla dnia ryzyko wystąpienia zapalenia żyły w okresie późniejszym pozostałoby relatywnie stałe (Rycina 1). Niemniej jednak skumulowane ryzyko stałoby się w końcu dość wysokie (Rycina 2). Potrzeba lepszych strategii okresowej rotacji miejsc wkłucia, aby zredukować częstość występowania zapalenia żyły (patrz niżej).

Roztwór do wlewów

Wiele dowodów wskazuje na to, że charakter roztworu do wlewów podawanego przez kaniulę do żył obwodowych mocno wpływa na wystąpienie zapalenia żyły w miejscu infuzji (1-5): Domieszki zawierające glukozę, które mają dość kwaśny odczyn, oraz hipertoniczny roztwór glukozy, aminokwasy, emulsje lipidowe, które stosuje się w żywieniu pozajelitowym, w dużo większym stopniu przyczyniają się do wystąpienia zapalenia żyły niż normalny roztwór soli fizjologicznej (24, 36, 37). Ponadto dodatki, takie jak chlorek potasu (28, 29) i różne leki podawane dożylnie, takiej jak wankomycyna, amfoterycyna B, większość antybiotyków betalaktamowych (21, 24, 25, 32), benzodiazepiny, barbiturany, fenytoina, presyjne aminy naczynioaktywne i wiele przeciwnowotworowych chemioterapeutyków może wywoływać ciężkie zapalenie żył. Niektóre spośród tych leków, takie jak noradrenalina, fenytoina czy dokсорubicyna, mogą wywoływać martwicę, jeśli lek ulegnie wynaczynieniu poza żyłę (38).

Stabilny dostęp do żył obwodowych może zapobiec znacznemu bólowi i ryzyku wystąpienia martwicy tkanki, które są kojarzone z wynaczynieniem roztworu do wlewów. Stabilny dostęp uzyskuje się dużo bardziej niezawodnie za pomocą plastikowych kaniul w porównaniu ze stalowymi igłami, co wykazano w kilku randomizowanych badaniach (21, 33, 34). Na szczęście ryzyko wystąpienia zakażenia w związku z użyciem wyrobu, które jest kojarzone z dostępnymi obecnie małymi kaniulami z materiału Teflon i PEU-Vialon jest tak niskie (11, 21-24) (Tabela 3), że zalecanie rutynowego używania igieł zamiast plastikowych kaniul do terapii dożylnej drogą żył obwodowych, zwłaszcza jeśli mają być podawane roztwory do wlewów sprzyjające rozwijaniu się zapalenia żyły lub cytotoksyczne, nie wydaje się być dłużej uzasadnione.

Nasze badanie potwierdza wyniki innych badań, wykazujących, że podawanie dożylnych antybiotyków przez kaniulę do żył obwodowych znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia żyły (ryzyko względne 2,0) (Tabela 4) (34, 38-40). Badania wskazują, że podwyższone ryzyko wystąpienia zapalenia żyły, które jest kojarzone z podawaniem dożylnych antybiotyków, można zredukować poprzez usunięcie mikrodrobin związanych z mieszaniami tych leków za pomocą filtrów w linii o gęstości 0,22 μ lub 0,44 μ (39, 41). Nie wszystkie badania randomizowane wykazały jednak znaczącą redukcję występowania zapalenia żyły w przypadku stosowania filtrów w linii (42). Ponadto filtry są drogie, muszą być okresowo zmieniane, a ich użycie znacząco zwiększa koszty profilaktyki zapalenia żyły spowodowanego mikrodrobinami. Konieczne jest jeszcze określenie kosztów i korzyści wynikających z rutynowego stosowania filtrów w linii (43, 44).

W randomizowanych badaniach kontrolowanych wykazano, że dodanie do roztworu do wlewów hydrokortyzonu (45, 46), heparyny (45, 47) lub obu tych środków (37, 45, 46) bądź powierzchniowa aplikacja kortykosteroidu (48) lub przeszkórnego triazotanu glicerolu (31, 40) w miejscu wkłucia mogą zredukować ryzyko wystąpienia zapalenia żył związanego z roztworem do wlewów. Rutynowego stosowania tych leków w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żyły w miejscu wlewu nie można jednak zalecać bez przeprowadzenia randomizowanych badań na dużą skalę, które wykazałyby wyraźne korzyści bez ciężkich reakcji niepożądanych, takich jak błędne wyniki badań krzepliwości czy podwyższone ryzyko wystąpienia krwawienia, małopłytkowości wywołanej heparyną, hemolizy, osteoporozy, zahamowania czynności kory nadnerczy bądź odcewnikowego zakażenia.

Materiał kaniuli

W naszym badaniu porównawczym, kaniule wykonane z materiału PEU-Vialon w znacznie mniejszym stopniu sprzyjały rozwijaniu się zapalenia żyły niż kaniule wykonane z materiału FEP-Teflon: Redukcja ryzyka wyniosła ogółem prawie 30%, a jeśli chodzi o ciężkie zapalenie żyły, wyniosła ona niemal 50%. Korzystny efekt użycia materiału PEU-Vialon był największy wraz z rosnącymi okresami pozostawiania kaniul w naczyniu (Rycina 2). Te wyniki są bardzo podobne do wniosków innych badaczy, którzy w badaniach porównawczych na mniejszą skalę stwierdzili redukcję częstości występowania zapalenia żyły w miejscu infuzji o 36% do 49% w przypadku użycia kaniul z materiału PEU-Vialon w porównaniu z użyciem kontrolnych kaniul z materiału Teflon (25-27).

Nasze dane wskazują na efektywną kosztowo strategię w zakresie użycia cewników dożylnych w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zapalenia żyły. Wymiana kaniuli obwodowej co 24 godziny skutkowałaby oczywiście najniższym ryzykiem ogółem i gdyby było to wykonalne, jest zalecana u pacjentów wysokiego ryzyka (którzy wykazali podatność na wystąpienie zapalenia żyły) lub podczas podawania domieszek mocno sprzyjających rozwijaniu się zapalenia żyły. Nasza analiza skumulowanego ryzyka związanego z rutynową wymianą cewnika co 2 dni w porównaniu z wymianą co 4 dni wskazuje jednak, że w przypadku większości pacjentów wymagających długotrwałego dostępu do żył obwodowych, kaniula z materiału PEU-Vialon wymieniana co 3 lub 4 dni skutkowałaby mniejszą częstością występowania zapalenia żyły w porównaniu z kaniulami z materiału FEP-Teflon wymienianymi co 2 dni (Tabela 7).

Tabela 6. Czynniki ryzyka wystąpienia zapalenia żyły w miejscu infuzji w terapii dożylnej drogą żył obwodowych*

Materiał kaniuli

- Polipropylen > Teflon (33)
- Elastomer silikonowy > poliuretan (35)
- Teflon > polieteruretan (25-27)**
- Teflon > stalowe igły (21, 28, 33, 34)

Rozmiar kaniuli

- Duża średnica > mała średnica (31)
- 12-calowy > 2-calowy Teflon (33)

Wklucie na oddziale ratunkowym > na oddziałach szpitalnych (28)

Brak dezynfekcji skóry przy użyciu antyseptyku przed założeniem kaniuli > dezynfekcja skóry przy użyciu chlorheksydyny z alkoholem przed założeniem (50)

Doświadczenie lub umiejętności osobowy zakładającej kaniulę

- Lekarze-stażyści, pielęgniarki > szpitalny zespół ds. terapii dożylnej (23, 51)
- Lekarze-stażyści, pielęgniarki > pielęgniarka-edukator ds. terapii dożylnej ze zdecentralizowanego oddziału (28)

Rosnący czas pozostawiania kaniuli w naczyniu (21, 22, 25, 28, 29, 32, 33)

Kolejne kaniule po pierwszej (22)

Roztwór do wlewów

- Roztwory o niskim pH (na przykład zawierające dekstrozę) (36, 37)
- Chlorek sodu (28, 29)
- Hipertoniczny roztwór glukozy, aminokwasy, lipidy (do żywienia pozajelitowego) (24)
- Antybiotyki** (zwłaszcza beta-laktamy, wankomycyna, metronidazol) (21, 24, 25, 32)
- Wysoka prędkość przepływu płynu dożylnego (> 90 ml/godz.) (32)

Codzienne zmiany opatrunku wkłucia dożylnego > zmiany opatrunku wkłucia dożylnego co 48 godz. (49)

Czynniki związane z gospodarzem

- Żyły obwodowe „słabej jakości” (25)
- Wklucie w przedramię lub nadgarstek > wklucie w dłoń (29)**
- Wiek

- Dzieci; starsze > młodsze (24)
- Dorośli: młodszy > starsi (33)

Kobiety > mężczyźni (21, 22)

Biali > czarni (30)

Choroba podstawowa (21, 22)

Indywidualna podatność biologiczna

Zakażenie odcewnikowe (28, 29, 33)

* Zidentyfikowane w badaniach prospektywnych metodą wielozmiennowej analizy dyskryminacyjnej lub w randomizowanych badaniach kontrolowanych. Symbol > oznacza znacznie wyższe ryzyko rozwinięcia się zapalenia

żyły; czynniki uznane za istotne czynniki prognostyczne w tym badaniu są zaznaczone tłustym drukiem. Czynniki, co do których wykazano, że nie zwiększają ryzyka w dobrze kontrolowanych prospektywnych badaniach randomizowanych obejmują cewniki wytworzone z polietylenu w porównaniu z silikonowym elastomerem (52) lub cewniki wykonane z materiału Teflon w porównaniu z silikonowym elastomerem (34, 53); rodzaj roztworu antyseptycznego stosowanego do dezynfekcji skóry (54, 55), użycie działającej powierzchniowo maści lub sprayu przeciwbakteryjnego w miejscach wkłucia (56-59); rodzaj opatrunku (na przykład gaza w porównaniu z przezroczystym opatrunkiem poliuretanowym) (11, 30, 49); zmianę opatrunku co 48 godzin w porównaniu z brakiem zmiany (11); podawanie roztworu do wlewów we wlewie grawitacyjnym w porównaniu z użyciem pompy (60); podawanie antybiotyków w wolnym wlewie w porównaniu z wstrzyknięciem dożylnym przez 2 minuty (61), utrzymanie blokad światła heparyną z roztworem soli fizjologicznej w porównaniu z roztworem heparynizowanej soli fizjologicznej (62, 63) i częstotliwość rutynowej zmiany zestawu do podaży dożylniej (9, 64-66).

Tabela 7. Estymatory ryzyka wystąpienia zapalenia żyły wg Kaplana-Meiera w przypadku 4-dniowej kaniulacji z użyciem kaniuli do żył obwodowych i dwóch kolejnych 2-dniowych kaniulacji

Materiał kaniuli i strategia wymiany	Skumulowane ryzyko	
	Zapalenie żyły	Ciężkie zapalenie żyły
FEP-Teflon		
Co 2 dni x 2	0,52*	0,33*
Co 4 dni	0,63 [†]	0,42 [†]
PEU-Vialon		
Co 2 dni x 2	0,46*	0,20*
Co 4 dni	0,51 [†]	0,29 [†]

* $1 - (1 - \text{prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia żyły}_{2 \text{ dni}})^2$, z wykorzystaniem estymatorów Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa wystąpienia zapalenia żyły w dniu 2.

[†] Prawdopodobieństwo wg Kaplana-Meiera wystąpienia zapalenia żyły w dniu 4.

Odcewnikowe zakażenie

Choć w niektórych badaniach nie zidentyfikowano związku pomiędzy zapaleniem żyły a odcewnikowym zakażeniem (30, 49), inne badania wykazały związek statystyczny (12, 28, 29, 33, 50). W naszym badaniu miejscowe odcewnikowe zakażenia (> 15 CFU) wiązały się z dwa do sześciu razy większym ryzykiem wystąpienia zapalenia żyły w modelowaniu proporcjonalnych hazardów (Tabela 5). Zakażenie odcewnikowe występuje jedynie u małej części pacjentów z zapaleniem żyły związanym z miejscem infuzji i tylko u około połowy pacjentów z sepsą związaną z użyciem kaniuli do żył obwodowych występuje zapalenie żyły (1), jednakże obecność zapalenia żyły przekłada się na znacznie wyższe ryzyko ($P < 0,05$) i wskazuje na konieczność natychmiastowego usunięcia kaniuli, aby zredukować stopień ciężkości zapalenia żyły i nie dopuścić do progresji miejscowego odcewnikowego zakażenia do sepsy (10).

Inne czynniki

Podobnie jak Tully et al. (21) i Tager et al. (22), stwierdziliśmy, że prawdopodobieństwo rozwinięcia się zapalenia żyły w miejscu infuzji jest większe u kobiet niż u mężczyzn (ryzyko względne 1,88) (Tabela 4). Nasze dane wskazują dalej, że poza ogólną predyspozycją, osoby mogą różnić się podatnością biologiczną na rozwinięcie się zapalenia żyły. Większość pielęgniarek i pacjentów natknęła się na pacjentów, którzy wydają się być nadmiernie podatni na rozwinięcie się zapalenia żyły związanego z miejscem wlewu nawet w przypadku rotacji miejsc wkłucia co 24 godziny. Nasze modele proporcjonalnych hazardów wykazały, że u pacjentów, u których rozwinęło się zapalenie żyły przy pierwszym cewniku, prawdopodobieństwo rozwinięcia się ciężkiego zapalenia żyły przy drugim cewniku jest dużo większe przy takich samych wszystkich innych czynnikach (ryzyko względne 1,54) (Tabela 5). Patobiologiczne uzasadnienie takiej podatności jest nieznane, ale wydaje się być istotnym tematem do zbadania. Nasze dane wskazują również, że założenie kaniuli do żył obwodowych na dłoni lub nadgarstku w porównaniu z przedramieniem pozwalało zredukować ryzyko wystąpienia ciężkiego zapalenia żyły w miejscu infuzji (Tabela 5).

Prawdopodobieństwo wywołania ciężkiego zapalenia żyły było dużo większe w przypadku kaniul zakładanych na oddziale ratunkowym lub na sali operacyjnej, gdzie często konieczne jest szybkie ustanowienie dostępu, w porównaniu z kaniulami zakładanymi na oddziale szpitalnym (ryzyko względne

1,39; $P = 0,06$) (Tabela 5). I odwrotnie, istniało dużo mniejsze prawdopodobieństwo, że kaniule zakładane przez doświadczonych pielęgniarki na oddziałach intensywnej terapii spowodują ciężkie zapalenie żyły w porównaniu z tymi zakładanymi przez personel na oddziałach internistycznych lub chirurgicznych (ryzyko względne 0,59; $P = 0,08$). Te dwie zmienne związane z lokalizacją w szpitalu były kojarzone z ryzykiem ($P = 0,013$) (Tabela 5). Doświadczenie osoby zakładającej kaniulę dożylną najwyraźniej wpływa na ryzyko wystąpienia zapalenia żyły: W badaniach porównawczych dostępność zespołu ds. terapii dożylnych, składającego się z bardzo doświadczonych pielęgniarek lub techników dla celów zakładania cewników dożylnych i zapewnienia uważnej obserwacji wlewów skutkowało uzyskaniem dwukrotnie niższego wskaźnika występowania zapalenia żyły w miejscu infuzji, a nawet większą redukcją występowania odcewnikowej sepsy (23, 28, 51).

W naszym badaniu prawdopodobieństwo spowodowania zapalenia żyły przez cewniki zakładane w miesiącach zimowych było dużo mniejsze w porównaniu z cewnikami zakładanymi w miesiącach wiosennych (ryzyko względne 0,78; $P < 0,05$) (Tabela 5). Nie mamy zadowalającego wyjaśnienia biologicznego tej obserwacji.

Potrzeba dalszych badań, aby lepiej zrozumieć czynniki biologiczne biorące udział w patogenezie zapalenia żyły, aby ustalić koszt ekonomiczny zapalenia żyły w miejscu infuzji i aby opracować lepsze strategie postępowania w przypadku wlewów, by jeszcze bardziej zminimalizować powiązane powikłania i koszt ekonomiczny terapii dożylnych.

Zaprezentowano częściowo na Krajowym Posiedzeniu Amerykańskiej Federacji na Rzecz Badań Klinicznych [ang. *National Meeting of the American Federation for Clinical Research*] w dniu 29 kwietnia 1988 r. w Washington, D.C. (67).

Podziękowania: Autorzy składają podziękowania następującym osobom: Carla Alvarado, Carol Hassemer, Janet Kielylea, Helen Rice, Susan Leonard, Ellen Rasof i Jeanine DeSautels za pomoc techniczną; Greg Stoddard za pomoc statystyczną; Rita McCormick za sugestie; oraz lekarze i pielęgniarki z University of Wisconsin Hospital, Madison, Wisconsin.

Wsparcie w formie grantu: Research and Development, Deseret Medical Inc., Sandy, Utah.

Prośby o zgodę na przedruki: Dennis G. Maki, MD, Department of Medicine, H4/574, University of Wisconsin Hospital and Clinics, Madison, WI 53792.

Obecne adresy autorów: Dr. Maki: Department of Medicine, H4/574, University of Wisconsin Hospital and Clinics, Madison, WI 53792. Pani Ringer: Saginaw General Hospital, 1447 North Harrison, Saginaw, MI 48640.

Piśmiennictwo

1. Maki DG, Goldman DA, Rhame FS. Infection control in intravenous therapy. *Ann Intern Med.* 1973;79:876-87.
2. Turnidge J. Hazards of peripheral intravenous lines. *Med J Aust.* 1984;141:37-40.
3. Lewis GB, Hecker JF. Infusion thrombophlebitis. *Br J Anaesth.* 1985;57:22-33.
4. Hesson I. Prevention of infusion thrombophlebitis. *Acta Anaesth-siol Scand Suppl.* 1985;29:33-7.
5. Turco SJ. Infusion phlebitis: a review of the literature. *Parenterals.* 1987;14:37-40.
6. Centers for Disease Control Working Group. Guidelines for prevention of intravenous therapy-related infections. *Infect Control.* 1981; 3:62-79.
7. Zdrahala RJ, Solomon DD, Lentz DJ, McGary CW Jr. Thermoplastic polyurethanes. Materials for vascular catheters. In: Planck H, Egberg G, Syte I, eds, *Polyurethanes in Biomedical Engineering II*. New York: Elsevier; 1987:1-18.
8. D'Abbrera VC, Elliott TS, Parker GA. The ultrastructure of intravascular devices made from a new family of polyurethanes. *Intensive Ther Clin Monitoring.* 1988;9:8-11.
9. Maki DG, Botticelli JT, LeRoy ML, Thielke TS. Prospective study of replacing administration sets for intravenous therapy at 48- vs 72-hour intervals. 72 hours is safe and cost-effective. *JAMA.* 1987; 258:1777-81.
10. Hershey CO, Tomford JW, McLaren CE, Porter DK, Cohen DI. The natural history of intravenous catheter-associated phlebitis. *Arch Intern Med.* 1984;144:1373-5.
11. Maki DG, Ringer M. Evaluation of dressing regimens for prevention of infection with peripheral intravenous catheters. Gauze, a transparent polyurethane dressing, and an idophor-transparent dressing. *JAMA.* 1987;258:2396-403.
12. Maki DG, Weise CE, Sarafini HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med.* 1977;296: 1305-9.
13. Lee ET- *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. Belmont, California: Lifetime Learning Publications; 1980:1-517.

14. Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research: The Analysis of Case-Control Studies, vi. Lyon: Internal Agency for Research on Cancer; 1980:146-8.
15. Breslow NE. Logistic regression, proportional hazards and related methods for the analysis of chronic disease risk. Technical Report No. 76. Seattle, Washington: School of Public Health and Community Medicine, University of Washington; 1988:1-67.
16. Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research: The Design and Analysis of Cohort Studies. v2. Lyon: Internal Agency for Research on Cancer; 1987; 1-406.
17. Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science*. 1987;237:1588-95.
18. Sheth NK, Rose HD, Franson TR, Buckmire FL, Sohnle PG. In vitro quantitative adherence of bacteria to intravascular catheters. *J Surg Res*. 1983;34:213-8.
19. Ashkenazat S. Bacterial adherence to plastics [Letter!]. *Lancet*. 1984; 1:1075-6.
20. Sheth NK, Franson TR, Rose HD, Buckmire FL, Cooper JA, Sohnle PG. Colonization of bacteria on polyvinyl chloride and Teflon intravenous catheters in hospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 1983; 18:1061-3.
21. Tully JL, Friedland GH, Baldini LM, Goldmann DA. Complications of intravenous therapy with steel needles and teflon catheters. A comparative study. *Am J Med*. 1981;70:702-6.
22. Tager IB, Ginsberg MB, Ellis SE, et al. An epidemiologic study of the risks associated with peripheral intravenous catheters. *Am J Epidemiol*. 1983;118:839-51.
23. Tomford JW, Hershey CO, McLaren CE, Porter DK, Cohen DI. Intravenous therapy team and peripheral venous catheter-associated complications. A prospective controlled study. *Arch Intern Med*. 1984;144:1191-4.
24. Nelson DB, Garland JS. The natural history of Teflon catheter-associated phlebitis in children. *Am J Dis Child*. 1987;141:1090-2.
25. Gaukroger PB, Roberts JG, Manners TA. Infusion thrombophlebitis: a prospective comparison of 645 Vialon and Teflon cannulae in anaesthetic and postoperative use. *Anaesth Intensive Care*. 1988; 16:265-71.
26. McKee JM, Shell JA, Warren TA, Campbell VP. Complications of intravenous therapy: a randomized prospective study—Vialon vs. Teflon. *J Intraven Nurs*. 1989;12:288-95.
27. Jacquot C, Fauvage B, Bru JP, Croize J, Calop J. Peripheral venous catheterization: influence of catheter composition on the occurrence of thrombophlebitis. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1989;8:620-4.
28. Larson E, Hargiss C- A decentralized approach to maintenance of intravenous therapy. *Am J Infect Control*: 1984;12:177-86.
29. Adams SD, Killien M, Larson E. In-line filtration and infusion phlebitis. *Heart Lung*. 1986;15:134-40.
30. Hoffman KK, Western SA, Kaiser DL, Wenzel RP, Groschel DH. Bacterial colonization and phlebitis-associated risk with transparent polyurethane film for peripheral intravenous site dressings. *Am J Infect Control*. 1988;16:101-6.
31. Khawaja HT, Campbell MJ, Weaver PC. Effect of transdermal glyceryl trinitrate on the survival of peripheral intravenous infusions: a double-blind prospective clinical study. *Br J Surg*. 1988;75:1212-5.
32. Hecker JF. Failure of intravenous infusions from extravasation and phlebitis. *Anaesth Intensive Care*. 1989;17:433-9.
33. Collin J, Collin C, Constable FL, Johnston ID. Infusion phlebitis and infection with various cannulas. *Lancet*. 1975;2:150-3.
34. Williams DN, Gibson J, Vos J, Kind AC. Infusion thrombophlebitis and infiltration associated with intravenous cannulae: a controlled study comparing three different cannula types. *NITA*. 1982;5:379-82.
35. Linder LE, Curelaru I, Gustavsson B, Hansson HA, Stenqvist O, Wojciechowski J. Material thrombogenicity in central venous catheterization; a comparison between soft, antebrachial catheters of silicone elastomer and polyurethane. *J Parenter Enteral Nutr*. 1984; 8:399-406.
36. Elfving G, Saikku K. Effect of pH on the incidence of infusion thrombophlebitis. *Lancet*. 1966; i :953.
37. Fonkalsrud EW, Carpenter K, Masuda JY, Beckerman JH. Prophylaxis against postinfusion phlebitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1971 ;133: 253-6.
38. Gaze NR. Tissue necrosis caused by commonly used intravenous infusions. *Lancet*. 1978;2:417-9.
39. Bivins BA, Rupp RP, DeLucas PP, McKenn H, Griffen WO Jr. Final inline filtration: a means of decreasing the incidence of infusion phlebitis. *Surgery*. 1979;85:388-94.
40. Wright A, Hecker JF, Lewis GB. Use of transdermal glyceryl trinitrate to reduce failure of intravenous infusion due to phlebitis and extravasation. *Lancet*. 1985;2:1148-50.
41. Falchuk KH, Peterson L, McNeil BJ. Microparticulate-induced phlebitis. Its prevention by in-line filtration. *N Engl J Med*. 1985;312: 78-82.
42. Maddox RR, John JF Jr, Brown LL, Smith CE. Effect of inline filtration on postinfusion phlebitis. *Clin Pharm*. 1983;2:58-61.
43. Friedland G. Infusion-related phlebitis—is the in-line filter the solution? [Editorial]. *N Engl J Med*. 1985;312:113-5.
44. Simmons B. Alternative to i.v. filter usage [Letter]. *Infect Control*. 1985;6:342-4.
45. Bassan MM, Sheikh-Hamad D. Prevention of lidocaine-infusion phlebitis by heparin and hydrocortisone.

- Chest. 1983;84:439-41.
46. Sketch MH, Cale M, Mohiuddin SM, Booth RW. Use of percutaneously inserted venous catheters in coronary care units. *Chest*. 1972; 62:684-9.
 47. Daniell HW. Heparin in the prevention of infusion phlebitis. A double-blind controlled study. *JAMA*. 1973;226:1317-21.
 48. Woodhouse CR. Movelat in the prophylaxis of infusion thrombophlebitis. *Br Med J*. 1979;1:454-5.
 49. Gantz NM, Presswood GM, Goldberg R, Doern G. Effects of dressing type and change interval on intravenous therapy complication rates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1984;2:325-32.
 50. Smallman L, Burdon DW, Alexander-Williams J. The effect of skin preparation on the incidence of infusion thrombophlebitis. *Br J Surg*. 1980;67:861-2.
 51. Soifer NE, Edlin BR, Weinstein RA. A randomized IV team trial. In: Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 17-20 September, 1989, Houston, Texas. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1989:1076.
 52. Curelaru I, Gustavsson B, Hansson AH, Linder LE, Stenqvist O, Wojciechowski J. Material thrombogenicity in central venous catheterization II. A comparison between plain silicone elastomer, and plain polyethylene, long, antebrachial catheters. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1983;27:158-64.
 53. Dabir R, Moore PJ, Price KJ, Clark RG. A prospective trial comparing a silicone elastomer intravenous cannula (Visis) with a poly-tetrafluoroethylene cannula (Cathlon). *Br J Surg*. 1982;69:136.
 54. Cheesbrough JS, Finch RG, MacFarlane JT. The complications of intravenous cannulae incorporating a valved injection side port. *J Hyg (Lond)*. 1984;93:497-504.
 55. Maki DG, Alvarado C, Hassemer C, Ringer M. Comparison of 70% alcohol, 10% povidone-iodine, and 2% chlorhexidine for cutaneous disinfection in IV therapy. In: Program and Abstracts of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 1987, New York. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1987.
 56. Zinner SH, Denny-Brown BC, Braun P, Burke JP, Toala P, Kass EH. Risk of infection with intravenous indwelling catheters: effect of application of antibiotic ointment. *J Infect Dis*. 1969;120:616-9.
 57. Maki DG, Band JD. A comparative study of polyantibiotic and iodophor ointments in prevention of vascular catheter-related infection. *Am J Med*. 1981;70:739-44.
 58. Thompson DR, Jones GR, Sutton TW. A trial of povidone-iodine ointment for the prevention of cannula thrombophlebitis. *J Hosp Infect*. 1983;4:285-9.
 59. Noble CJ, Morgan-Capner P, Hammer M, Sivyer C, Wastaff P, Pattison JR. A trial of povidone iodine dry powder spray for the prevention of infusion thrombophlebitis. *J Hosp Infect*. 1980;1:47-51.
 60. Baptista RJ, Driscoll DF, Gallagher J A, et al. Infusion phlebitis associated with a programmable syringe-pump system versus gravity-feed minibottles. *Clin Pharm*. 1987;6:314-8.
 61. Garrelts JC, LaRocca J, Ast D, Smith DF Jr, Sweet DE. Comparison of heparin and 0.9% sodium chloride injection in the maintenance of indwelling intermittent i.v. devices. *Clin Pharm*. 1989;8:34-9.
 62. Epperson EL. Efficacy of 0.9% sodium chloride injection with and without heparin for maintaining indwelling intermittent injection sites. *Clin Pharm*. 1984;3:626-9.
 63. Garrelts JC, Ast D, LaRocca J, Smith DF Jr, Peterie JD. Postinfusion phlebitis after intravenous push versus intravenous piggyback administration of antimicrobial agents. *Clin Pharm*. 1988;7: 760-5.
 64. Josephson A, Gombert ME, Sierra MF, Karanfil LV, Tansino GF.
 1. The relationship between intravenous fluid contamination and the frequency of tubing replacement. *Infect Control*. 1985;6:367-70.
 65. Buxton AE, Highsmith AK, Garner JS, et al. Contamination of intravenous infusion fluid: effects of changing administration sets. *Ann Intern Med*. 1979;90:764-8.
 66. Jakobsen CJ, Grabe N, Nielsen E, et al. Contamination of intravenous infusion systems—the effect of changing administration sets. *J Hosp Infect*. 1986;8:217-23.
 67. Maki DG, Ringer M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters [Abstract]. *Clin Res*. 1988;36: 345A.