



# ARROW<sup>en</sup>

## Chloragard<sup>+</sup>® Technology Information

### Introduction and Rationale for Antimicrobial Catheters:

Infection is the leading complication associated with intravascular devices, and there is a strong need to develop products to help prevent complications and increase safety for patients and providers. The National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) tracks central line-associated bloodstream infection (BSI) rates in adult and pediatric intensive care units from 300 participating hospitals. This report serves as a benchmark for other hospitals to use in comparing their rates with the national rates. Approximately 90% of catheter-related bloodstream infections (CRBSIs) occur with central lines.<sup>7</sup> Mortality attributable to CRBSIs has been reported to be between 4% to 20% with prolonged hospitalization (a mean stay of 7 days) and increased hospital costs. Peripherally Inserted Central Catheters (PICCs) are associated with similar rates of CRBSI as Central Venous Catheters (CVCs), placed in internal jugular or subclavian veins (2 to 5 per 1,000 catheter days).<sup>8</sup>

Vascular catheter infections develop for many reasons. They begin when a catheter becomes colonized by microorganisms entering through one or both of two routes: 1) colonization of the outside surface of the catheter or 2) colonization of the inside surface of the catheter. This colonization may be caused by any of five sources: environmental contamination, skin organisms, post-placement subcutaneous tract infection, intraluminal contamination or hematogenous seeding.<sup>9</sup>

### Introduction and Rationale for Antithrombogenic Catheters:

Clinically symptomatic and detectable catheter-related venous thrombosis rates associated with peripherally inserted central venous catheters range from 3.4% to as high as 20%.<sup>11</sup> However, when diagnostic methods (ultrasound, contrast injection etc.) are used to assess for asymptomatic venous thrombosis, the incidence dramatically increases up to 58%.<sup>11</sup> Occlusive and/or thrombotic events of peripherally inserted central venous catheters, described as inability to infuse solutions or withdraw blood, has an incidence of 7 to 25%.<sup>5</sup>

Catheter-related thrombus can be distinguished as either intraluminal, with clots occurring inside the lumen of the catheter, or extraluminal, with clots outside of the catheter and within the blood vessel (vein thrombosis). Formation of clot in the catheter lumen can lead to loss of its patency. If left untreated, extraluminal clot can

cause complete occlusion of the blood vessel and can lead to a serious clinical condition called deep vein thrombosis (DVT). The introduction of a venous catheter into the bloodstream triggers host responses to the presence of a foreign body. These host/biomaterial interactions occur on the external surface of the catheter, the internal surface of the venous wall, and the luminal surface of the catheter. The interactions of blood components, primarily proteins, platelets, and white blood cells in contact with the catheter material occur in a sequence of events. Within seconds of the catheter's exposure to the blood, protein adsorption and contact activation occur, followed by platelet adhesion, complement activation, and leukocyte adhesion minutes to hours later. The adhered bacteria, platelets and White Blood Cells (WBCs) become enmeshed within layers of fibrin forming a sheath on the surface of the catheter.

### Product Description:

The Arrow<sup>®</sup> PICC with Chloragard<sup>+</sup> Technology is a peripherally inserted central venous catheter manufactured with medical grade, radiopaque polyurethane. It has a non-tapered catheter body with a Blue FlexTip<sup>®</sup>, designed to be softer than a cut tip. It has a contour design to enhance maneuverability and minimize vessel trauma. The Blue FlexTip also provides visual confirmation of an intact catheter upon removal. The catheters are available in usable lengths of 40 to 55 cm and are indicated for pressure injectability.

The Arrow PICC with Chloragard<sup>+</sup> Technology is processed with an external surface treatment that uses the antimicrobial chlorhexidine acetate on the catheter body and juncture hub nose, as well as an internal lumen impregnation utilizing an antimicrobial combination of chlorhexidine acetate and chlorhexidine base for the catheter body, juncture hub, extension line(s) and extension line hub(s). A maximum total amount of chlorhexidine content applied to various French sizes and lengths of catheters could range up to 20.5 mg.

The Arrow PICC with Chloragard<sup>+</sup> Technology kit includes essential tools required to:

- Access patients' vasculature
- Promote compliance for reducing risk with an ergonomic, comprehensive design
- Protect patients from five sources of bloodstream infections
- Reduce instances of catheter surface thrombus accumulation and luminal occlusions
- Comply with current evidence-based guidelines for infection reduction and safety

## Characterization of Chlorhexidine:

Chlorhexidine is characterized as having a broad antimicrobial activity spectrum, including bacteriostatic and bactericidal effects on gram positive bacteria, gram negative bacteria and fungi.<sup>3,4,6,10</sup> Chlorhexidine also has been shown to be effective against viruses with a lipid component in their coats or with an outer envelope,<sup>1,2,12</sup> but these properties have not been evaluated with this product. The antithrombogenic effect of the Chloragard Technology on the Arrow PICC appears to be a function of thrombin inhibition by Chlorhexidine via intrinsic and common pathways of blood coagulation, causing delayed blood clotting response and thrombus accumulation on catheter surface.

Whether chlorhexidine is bacteriostatic or bactericidal depends largely on the concentration of the agent, its pH and the susceptibility of specific organisms. Optimum stability (C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>) is demonstrated between pH levels of 5.5 and 7.0, which are consistent with pH levels of body surfaces and tissues.<sup>3,13</sup>

Chlorhexidine is a cationic compound. Its positively charged molecules are strongly attracted to the negative charges present on microbial surfaces. The outer membrane of gram negative bacteria, cell wall of gram positive bacteria or cytoplasmic membrane of yeasts then becomes weakened from increased permeability caused by chlorhexidine being adsorbed onto the cell surface. Chlorhexidine exhibits bacteriostatic effects at low concentrations due to the release of substances characterized by low molecular weights (i.e., phosphorus and potassium ions) from the cell. This damage is enough to inhibit bacterial cell function. Bactericidal activity of chlorhexidine occurs at higher concentrations by causing precipitation of proteins and nucleic acids.<sup>3</sup>

Chlorhexidine is poorly absorbed from the gastrointestinal tract. In human and animal studies, the average plasma level peaked at 0.206 µg/g in humans 30 minutes after ingesting 300 mg of chlorhexidine. Excretion occurred primarily through the feces (about 90%), and less than 1% was excreted in urine. Chlorhexidine is metabolized in the same manner as most other foreign substances. The majority will be excreted without being metabolized.<sup>3</sup>

Preclinical biocompatibility studies support the conclusion that there is a negligible risk of adverse effects from the Antimicrobial/Antithrombogenic PICC products with Chloragard Technology.

## Indications for Use:

The Arrow PICC with Chloragard Technology is indicated for short-term or long-term peripheral access to the central venous system for intravenous therapy, blood sampling, infusion, pressure injection of contrast media, and allows for central venous pressure monitoring. The maximum pressure of pressure injector equipment used with the Arrow

PICC with Chloragard Technology may not exceed 300 psi (2068.4 kPa). The maximum pressure injection flow rate ranges from 4 mL/sec to 6 mL/sec. Refer to the product specific labeling for the maximum pressure injection flow rate for the specific lumen being used for pressure injection. Chloragard Technology treatment on the external surface of the catheter body as well as the entire fluid pathway of the catheter has been shown to be effective in reducing microbial colonization and thrombus accumulation on catheter surfaces. Antimicrobial and antithrombogenic effectiveness were evaluated using *in vitro* and *in vivo* test methods, and no correlation between these test methods and clinical outcome has currently been ascertained. It is not intended to be used for the treatment of existing infections or vein thrombosis.

## Contraindications:

Clinical assessment of the patient must be completed to ensure no contraindications exist. The Arrow PICC with Chloragard Technology is contraindicated in the following areas:

- Patients with known hypersensitivity to chlorhexidine
- In presence of device related infections
- In presence of previous or current thrombosis in the intended vessel or along the catheterized vessel pathway.

## Warning:

**Remove catheter immediately if adverse reactions occur after catheter placement.**

**NOTE: Perform sensitivity testing to confirm allergy to catheter antimicrobial agents if adverse reaction occurs.**

Refer to enclosed product Instructions for Use (IFU) for additional Warnings and Precautions.

## Hypersensitivity Potential:

Benefits of the use of this catheter should be weighed against any possible risk. Hypersensitivity reactions are a concern with antimicrobial catheters and can be serious and even life-threatening. Since antimicrobial catheters were introduced into the market, there have been some reports of hypersensitivity occurrences outside the United States. This hypersensitivity potential has been reported to occur more frequently in Japan.

## Pre-Clinical Evaluations:

The Arrow PICC with Chloragard Technology has demonstrated reduction in colonization by gram-positive and gram-negative bacteria, and yeast in *in vitro* and *in vivo* studies for up to 30 days for external surface and *in vitro* studies for up to 30 days for fluid pathway.<sup>10</sup> In addition, this PICC has also demonstrated reduction in thrombus accumulation on catheter surfaces for up to 30 days in *in vivo* testing. *In vitro* testing has exhibited reduction in platelet adhesion on catheter surface and catheter occlusion.<sup>10</sup>

Refer to enclosed product Instructions for Use (IFU) for specific indications, procedural technique(s) and potential complications associated with PICC insertion procedures.

## References:

1. Bailey A and Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpes virus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):76–78.
2. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12%-chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874-876.
3. Denton GW. Chlorhexidine. Ch. 15 in: Block SS ed. Disinfection, Sterilization and Preservation, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:321-336.
4. Ellepola ANB and Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis.* 2001;7(1):11-17.
5. Hoffer EK, Borsa J, Santulli P, Bloch R, Fontaine AB. Prospective randomized comparison of valved versus nonvalved peripherally inserted central vein catheters. *Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1393-1398.
6. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):383-385.
7. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257-266.
8. Safdar N and Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest.* 2005;128(2):489-495.
9. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. Catheter-Related Infections. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1997:1-29.
10. Testing Performed by Independent Laboratories: data on file at Arrow International.
11. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein, JI, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256(1):312-330.
12. Wilson CM, Gray G, Read JS, et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):138-143.
13. Xu QA, Zhang Y, Trissel LA, Gilbert DL. Adequacy of a New Chlorhexidine-Bearing Polyurethane Central Venous Catheter for Administration of 82 Selected Parenteral Drugs. *Ann Pharmacother.* 2000;34(10):1109-1116.

## Informace o technologii Chlorag<sup>+</sup>ard

### Úvod a důvody pro užití antimikrobiálních katétrů:

Infekce představuje hlavní komplikaci spojenou s intravaskulárními prostředky a je velice nutné vyvíjet produkty napomáhající při prevenci komplikací a zvýšení bezpečnosti pacientů a zdravotníků. Národní systém sledování nozokomiálních nákaz (National Nosocomial Infection Surveillance System - NNIS) sleduje výskyt infekcí krevního řečiště (BSI) způsobených centrálními vstupy, a to na dospělých i dětských jednotkách intenzivní péče v 300 nemocnicích, které se sledování účastnily. Tato zpráva slouží jako měřítko pro další nemocnice pro srovnávání jejich výskytu s celonárodním výskytem. Přibližně 90 % katétrech způsobených infekcí krevního řečiště (CRBSI) nastává u centrálních linek.<sup>7</sup> Hlášená úmrtnost související s CRBSI se pohybuje mezi 4 % až 20 % a způsobuje delší dobu hospitalizace (průměrný pobyt 7 dnů) a zvýšené náklady nemocnic. Periferně zaváděné centrální katetry (PICC) jsou spojeny s podobným výskytem CRBSI jako centrální žilní katetry (CVC) zaváděné do vnitřní jugulární nebo podklíčkové žíly (2 až 5 na 1 000 dnů zavedení katétru).<sup>8</sup>

K infekcím cévních katétrů dochází z mnoha důvodů. Vznikají v okamžiku, kdy dojde ke kolonizaci katétru mikroorganismy vstupujícími jednou ze dvou možných cest nebo oběma z nich: 1) kolonizace vnějšího povrchu katétru nebo 2) kolonizace vnitřního povrchu katétru. Tato kolonizace může být způsobena kterýmkoli z pěti zdrojů: kontaminace prostředí, kožní organismy, infekce podkožního traktu po zavedení, intraluminální kontaminace nebo hematogenní diseminace.<sup>9</sup>

### Úvod a důvody pro užití antitrombogenických katétrů:

Výskyt klinicky symptomatické a detekovatelné s katétrech související žilní trombózy spojené s periferně zavedenými centrálními žilními katetry se pohybuje v rozsahu od 3,4 % až po celých 20 %.<sup>11</sup> Pokud se však k vyhodnocení asymptomatické žilní trombózy použijí diagnostické metody (ultrazvuk, kontrastní injekce atd.), výskyt se dramaticky zvyšuje až na 58 %.<sup>11</sup> Okluzivní a/nebo trombotické příhody u periferně zavedených centrálních žilních katétrů popsané jako nemožnost infuze roztoků nebo odběru krve se vyskytují v poměru 7 % až 25 %.<sup>3</sup>

Trombus související s katétrech se rozlišuje na intraluminální (sraženina se vyskytuje uvnitř lumenu katétru) nebo extraluminální (sraženina je vně katétru, uvnitř krevní cévy (žilní trombóza)). Vytvoření sraženiny v lumenu katétru může vést ke ztrátě jeho průchodnosti. Bez léčby může

extraluminální sraženina způsobit úplnou okluzi krevní cévy a vést k vážnému klinickému stavu, tzv. hluboké žilní trombóze. Zavedení žilního katétru do krevního řečiště vyvolává reakce těla na přítomnost cizího tělesa. Tyto interakce těla a biologického materiálu nastávají na vnějším povrchu katétru, na vnitřním povrchu žilní stěny a na povrchu lumenu katétru. Interakce krevních složek, převážně proteinů, trombocytů a leukocytů v kontaktu s materiálem katétru nastávají v sérii událostí. Během několika sekund po expozici katétru krvi nastává adsorpce proteinů a aktivace při kontaktu a za několik minut až hodin poté následuje adheze trombocytů, aktivace komplementů a adheze leukocytů. Prilnuté bakterie, trombocyty a leukocyty prolínají vrstvami fibrinu a na povrchu katétru vytvoří obal.

### Popis výrobku:

Periferně zaváděný centrální katétr Arrow s technologií Chlorag<sup>+</sup>ard je periferně zaváděný centrální žilní katétr vyrobený z rentgenokonstrastního polyuretanu lékařské kvality. Má nezužené tělo s hrotem Blue FlexTip, který je měkký než zastřižený hrot. Jeho profil je navržen s ohledem na vyšší manévrovatelnost a minimalizaci traumatu cévy. Hrot Blue FlexTip také zajišťuje vizuální potvrzení neporušenosti katétru po jeho vynětí. Katetry jsou dostupné v použitelných délkách od 40 cm do 55 cm a jsou indikovány pro tlakové injekce.

Periferně zaváděný centrální katétr Arrow s technologií Chlorag<sup>+</sup>ard je na vnějším povrchu (tělo a špička centrální spojky) ošetřen antimikrobiálním chlorhexidin acetátem; dále je katétr opatřen impregnací interního lumenu, využívající antimikrobiální kombinaci chlorhexidin acetátu a báze chlorhexidinu (tělo katétru, centrální spojka, prodlužovací hadičky a ústí prodlužovacích hadiček). Maximální celkové množství chlorhexidinu aplikovaného na různé velikosti Fr. a délky katétrů může dosáhnout až 20,5 mg.

Souprava periferně zaváděného centrálního katétru Arrow s technologií Chlorag<sup>+</sup>ard obsahuje základní nástroje potřebné pro:

- přístup do cévního řečiště pacienta
- zvýšení poddajnosti pro snížení rizika díky ergonomickému a ucelenému designu
- ochranu pacientů před pěti zdroji infekcí krevního řečiště
- snížení výskytu akumulace trombu na povrchu katétru a okluzi lumenu
- dodržování aktuálních na důkazech založených pokynů pro snížení infekce a bezpečnost

## Vlastnosti chlorhexidinu:

Chlorhexidin má široké spektrum antimikrobiální aktivity, včetně bakteriostatických a baktericidních účinnů na gram-pozitivní a gram-negativní bakterie a plísně.<sup>3,4,6,10</sup> Chlorhexidin se také ukázal jako efektivní proti virům s lipidovou složkou v obalové membráně nebo s vnější obálkou,<sup>1,2,12</sup> ale tyto vlastnosti nebyly u tohoto produktu vyhodnoceny. Antitrombogenický účinek technologie Chloragard na periferně zaváděné centrální katetry Arrow je zřejmý funkcí inhibice trombinu chlorhexidinem prostřednictvím přirozených a běžných cest krevní koagulace způsobující reakci spočívající ve zpožděném srážení krve a zpožděné akumulaci trombu na povrchu katétru.

To, zda je chlorhexidin bakteriostatický nebo baktericidní závisí převážně na koncentraci látky, jejím pH a citlivosti konkrétních organismů. Optimální stabilita ( $C_{26}H_{38}Cl_2N_{10}O_4$ ) byla prokázána při hladinách pH od 5,5 do 7,0, které jsou konzistentní s hladinami pH tělesných povrchů a tkání.<sup>3,13</sup>

Chlorhexidin je kationtová sloučenina. Jeho pozitivně nabitě molekuly jsou silně přitahovány k negativním nábojům přítomným na mikrobiálních površích. Vnější membrána gram-negativní bakterie, buněčná stěna gram-pozitivní bakterie nebo cytoplazmatická membrána kvasinek jsou oslabeny zvýšenou prostupností způsobenou adsorpcí chlorhexidinu do buněčného povrchu. Chlorhexidin vykazuje bakteriostatické účinky při nízkých koncentracích z důvodu uvolňování látek charakterizovaných nízkou molekulární hmotností (např. fosforové a draslíkové ionty) z buňky. Toto poškození dostává ke inhibici funkce bakteriální buňky. Baktericidní aktivita chlorhexidinu nastává při vyšších koncentracích způsobením precipitace proteinů a nukleových kyselin.<sup>3</sup>

Chlorhexidin je špatně absorbován z gastrointestinálního traktu. V lidských a zvířecích studiích byla u lidí v průměru nejvyšší hladina v plazmě 0,206 µg/g 30 minut po požití 300 mg chlorhexidinu. Vylučování probíhalo převážně ve stolici (asi 90 %) a méně než 1 % bylo vyloučeno močí. Chlorhexidin je metabolizován stejným způsobem, jako většina jiných cizích látek. Většina je ho vyloučena bez metabolizace.<sup>3</sup>

Předklinické studie biokompatibility podporují závěr, že existuje zanedbatelné riziko nežádoucích účinků ve spojitosti s antimikrobiálními/antitrombogenickými periferně zaváděnými centrálními katetry s technologií Chloragard.

## Indikace pro použití:

Periferně zaváděný centrální katétr Arrow s technologií Chloragard je indikován pro krátkodobý nebo dlouhodobý periferní přístup do centrálního žilního systému pro intravenózní léčbu, odběry krve, infuze a tlakové injekce kontrastní látky a umožňuje monitorování centrálního

žilního tlaku. Maximální tlak zařízení pro tlakové injekce použitého s periferně zaváděným centrálním katérem Arrow s technologií Chloragard nesmí překročit 2068,4 kPa. Maximální průtok tlakové injekce je v rozsahu od 4 ml/s do 6 ml/s. Maximální průtok tlakové injekce pro konkrétní lumen použitý pro tlakovou injekci naleznete v dokumentaci konkrétního produktu. Ošetření technologií Chloragard na vnějším povrchu těla katétru a na celé kapalinové cestě katétru se ukázalo být efektivní pro snížení mikrobiální kolonizace a akumulace trombu na povrchu katétru. Antimikrobiální a antitrombogenická účinnost byly hodnoceny pomocí testovacích metod *in vitro* a *in vivo* a v současné době nebyla zjištěna žádná korelace mezi těmito testovacími metodami a klinickým výsledkem. Prostředek není určen k léčbě stávajících infekcí nebo žilní trombózy.

## Kontraindikace:

Pacient musí být klinicky vyšetřen, aby byla zajištěna nepřítomnost kontraindikací. Periferně zaváděný centrální katétr Arrow s technologií Chloragard je kontraindikován v níže uvedených případech:

- pacienti se známou hypersenzitivitou na chlorhexidin
- při výskytu infekcí souvisejících se zařízením
- při minulém nebo současném výskytu trombózy v cílové cévě nebo v katetřizované cévní cestě.

## Varování:

**Jestliže dojde po zavedení katétru k nežádoucí reakci, okamžitě katétr vytáhněte.**

**POZNÁMKA: Jestliže dojde k nežádoucí reakci, proveďte test citlivosti na potvrzení alergie na antimikrobiální agens katétru.**

Další varování a bezpečnostní opatření vyhledejte v přiloženém návodu k použití výrobku.

## Potenciální hypersenzitivita:

Je nutné zvážit výhody použití tohoto katétru oproti možným rizikům. Při použití antimikrobiálních katétrů existuje vždy obava z hypersenzitivních reakcí, které mohou být velmi vážné a dokonce životu nebezpečné. Od zavedení antimikrobiálních katétrů na trh se vyskytly zprávy o případech hypersenzitivity mimo USA. Hlášení tohoto potenciálu hypersenzitivity se častěji vyskytovala v Japonsku.

## Předklinická vyhodnocení:

Periferně zaváděný centrální katétr Arrow s technologií Chloragard prokázal snížení kolonizace gram-pozitivními a gram-negativními bakteriemi a kvasinkami ve studiích *in vitro* a *in vivo* až po dobu 30 dnů u externího povrchu a ve studiích *in vitro* až po dobu 30 dnů u cesty kapaliny.<sup>10</sup> Kromě toho tento periferně zaváděný centrální katétr také prokázal snížení akumulace trombu na povrchu katétru až po dobu 30 dnů při testech *in vivo*. V testech *in vitro* bylo vykázáno snížení adheze trombocytů na povrchu katétru a okluze katétru.<sup>10</sup>

Specifické indikace, metody postupů a potenciální komplikace spojené se zaváděním periferně zaváděných centrálních katétrů viz příložený návod k použití výrobku.

## Literatura:

1. Bailey A and Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpes virus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):76–78.
2. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874-876.
3. Denton GW. Chlorhexidine. Ch. 15 in: Block SS ed. Disinfection, Sterilization and Preservation, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:321-336.
4. Ellepola ANB and Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis.* 2001;7(1):11-17.
5. Hoffer EK, Borsa J, Santulli P, Bloch R, Fontaine AB. Prospective randomized comparison of valved versus nonvalved peripherally inserted central vein catheters. *Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1393-1398.
6. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):383-385.
7. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257-266.
8. Safdar N and Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest.* 2005;128(2):489-495.
9. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. Catheter-Related Infections. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1997:1-29.
10. Testy prováděné nezávislými laboratořemi: údaje jsou uloženy ve společnosti Arrow International.
11. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein, JI, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256(1):312-330.
12. Wilson CM, Gray G, Read JS, et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):138-143.
13. Xu QA, Zhang Y, Trissel LA, Gilbert DL. Adequacy of a New Chlorhexidine-Bearing Polyurethane Central Venous Catheter for Administration of 82 Selected Parenteral Drugs. *Ann Pharmacother.* 2000;34(10):1109-1116.



# ARROW<sup>da</sup>

## Oplysninger om Chlorgård<sup>+</sup> Technology

### Introduktion og rationale for antimikrobielle katetre:

Infektion er den hyppigste komplikation i forbindelse med intravaskulære redskaber, og der er et stort behov for at udvikle produkter, der hjælper med at forhindre komplikationer og øge sikkerheden for patienter og sundhedspersonale. National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) sporer hyppigheden af blodbancinfektioner fra centrale katetre/linjer på voksen og pædiatriske intensivafdelinger på 300 deltagende hospitaler. Denne rapport tjener som et sammenligningsgrundlag for andre hospitaler ved at sammenligne deres hyppighedsrater med raterne på det nationale plan. Cirka 90 % af kateterrelaterede blodbancinfektioner (CRBSI) opstår i forbindelse med centralkatetre/linjer.<sup>7</sup> Dødelighed som et resultat af CRBSI er blevet rapporteret til at ligge mellem 4 % og 20 %, med længere indlæggelsestid (i gennemsnit 7 dage) og øgede hospitalsudgifter. Perifert anlagte centrale katetre (PICC) er forbundet med rater for CRBSI, der svarer til dem, der gælder for centrale venekatetre (CVC), anlagt i v. jugularis interna eller v. subclavia (2 til 5 pr. 1000 dage med kateter).<sup>8</sup>

Vaskulære kateterinfektioner opstår af mange forskellige årsager. De starter, når et kateter koloniseres med mikroorganismer, der trænger ind ad én eller begge af to veje: 1) Kolonisering af katetrets yderside, eller 2) kolonisering af katetrets inderside. Denne kolonisering kan stamme fra enhver af følgende fem kilder: Kontamination fra omgivelserne, organismer i huden, infektion efter anlæggelse i den subkutane kanal, intraluminal kontamination eller hæmatogen spredning.<sup>9</sup>

### Introduktion og rationale for antitrombotiske katetre:

Raterne for klinisk symptomatisk og sporbar kateterrelateret venøs trombose forbundet med perifert anlagte centrale venekatetre varierer fra 3,4 % til så meget som 20 %.<sup>11</sup> Når diagnostiske metoder (ultralyd, kontraststofinjektion etc.) imidlertid bruges til at vurdere tegn på asymptomatisk venøs trombose, stiger incidensen dramatisk op til 58 %.<sup>11</sup> Okklusions- og/eller trombotiske hændelser forbundet med perifert indsatte centrale venekatetre, beskrevet som mangel på evnen til at infundere opløsninger eller udtage blod, har en incidens på 7 til 25 %.<sup>5</sup>

Kateterrelateret trombe kan karakteriseres som værende enten intraluminal, med koagler inden i katetrets lumen, eller som ekstraluminal, med koagler uden for katetret og i blodkarret (venetrombose). Dannelse af koagler i kateterlumen kan

føre til tab af katetrets åbenhed. Hvis det ikke behandles, kan det ekstraluminalt koagel forårsage komplet okklusion af blodkarret og kan føre til en alvorlig klinisk tilstand kaldet dyb venetrombose (DVT). Introduktionen af et venekateter i blodbanen udløser visse værtsreaktioner over for tilstedeværelsen af et fremmedlegeme. Disse interaktioner mellem vært/biomateriale finder sted på katetrets yderside, indersiden af venevæggen og på katetrets lumenale overflade. Interaktioner mellem blodkomponenter, især proteiner, trombocytter og leukocytter i kontakt med katetermateriale sker i en række hændelser. Inden for nogle sekunder efter katetrets eksponering for blodet finder proteinadsorptionen og kontaktaktivering sted, efterfulgt af adhæsion af trombocytter, komplementaktivering og leukocyttadhæsion nogle minutter eller op til flere timer senere. De adhæerede bakterier, trombocytter og leukocytter infiltreres i lag af fibrin og danner en sheath på katetrets overflade.

### Produktbeskrivelse:

Arrow PICC med Chlorgård<sup>+</sup> Technology er et perifert anlagt centralt venekateter fremstillet med røntgenfast polyurethan af hospitalskvalitet. Det har en ikke-tilspidset kateterhoveddel med en Blue FlexTip, der er blødere end en klippet spids. Konturdesignet gør katetret lettere at manøvrere og minimerer karskader. Blue FlexTip giver visuel bekræftelse af et intakt kateter ved fjernelse. Katetrene fås i brugslængder på 40 til 55 cm og kan anvendes til trykinjektion.

Arrow PICC-katetre med Chlorgård<sup>+</sup> Technology har fået en behandling på ydersiden, der består af antimikrobiel klorhexidinacetat på selve katetret og spidsen på samlingsmanchetten foruden en imprægnering af det indvendige lumen bestående af en antimikrobiel kombination af klorhexidinacetat og klorhexidinbase på selve katetret, samlingsmanchetten, forlængerslangen/-slangerne og forlængerslangemuffen/-mufferne. En maksimal total mængde klorhexidin, der påføres katetre i forskellige French-størrelser og længder kan variere op til 20,5 mg.

Arrow PICC-kittet med Chlorgård<sup>+</sup> Technology indeholder vigtige værktøjer, som er nødvendige for at:

- Skaffe adgang til patientens vaskulatur
- Opnå bedre klinisk compliance ved at reducere risikoen for at takket være det ergonomiske og alsidige design
- Beskytte patienter mod fem typer blodbancinfektioner
- Reducere forekomsten af trombeophobning på kateteroverflader og lumenale okklusioner

- Overholde aktuelle, evidensbaserede retningslinjer til reduktion af og sikkerhed i forbindelse med infektioner

### Karakteristik af klorhexidin:

Klorhexidin er kendetegnet ved at have et bredt antimikrobielt aktivitetsspektrum, herunder bakteriostatiske og bakteriedræbende effekter på grampositive bakterier, gramnegative bakterier og svampe.<sup>3,4,6,10</sup> Det er endvidere vist, at klorhexidin er effektivt over for vira med en lipid komponent i deres belægning eller med en ydre kappe,<sup>1,2,12</sup> men disse egenskaber er ikke blevet evalueret med dette produkt. Den antitrombotiske effekt af Chloragård Technology på Arrow PICC-katetre synes at være en funktion af thrombin hæmmeret pga. klorhexidin via indre og fælles veje til blodkoagulation, hvilket resulterer i forsinket størkning af blodet samt ophobning af tromber på katetrets overflade.

Hvorvidt klorhexidin er bakteriostatisk eller baktericid afhænger hovedsageligt af koncentrationen af stoffet, dets pH-værdi og følsomheden af specifikke organismer. Optimal stabilitet af (C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>) er påvist ved pH-niveauer mellem 5,5 og 7,0, hvilket stemmer overens med pH-niveauerne på kroppens overflader og i væv.<sup>3,13</sup>

Klorhexidin er et kationaktivt stof. Stoffets positivt ladede molekyler tiltrækkes stærkt af de negative ladninger, der er til stede på mikrobielle overflader. Den ydre membran af gramnegative bakterier, en cellevæg af grampositive bakterier eller en cytoplasmamembran af gær svækkes derpå som følge af øget gennemtrængelighed forårsaget af klorhexidin, der adsorberes på celleoverfladen. Klorhexidin udviser bakteriostatiske effekter ved lave koncentrationer pga. frigivelse af stoffer med lav molekylvægt (dvs. fosfor- og kaliumioner) fra cellen. Denne beskadigelse er nok til at forårsage hæmning af den bakterielle celfunktion. Klorhexidins bakteriedræbende aktivitet sker ved højere koncentrationer pga. udfældning af proteiner og nucleinsyrer.<sup>3</sup>

Klorhexidin absorberes ikke let fra mavetarmkanalen. I undersøgelser på mennesker og dyr toppede det gennemsnitlige plasmaniveau ved 0,206 µg/g hos mennesker 30 minutter efter indtagelse af 300 mg klorhexidin. Udskillelse fandt primært sted gennem afføringen (ca. 90 %), og mindre end 1 % blev udskilt i urinen. Klorhexidin metaboliseres på samme måde som de fleste andre fremmedstoffer. Hovedparten udskilles uden at blive metaboliseret.<sup>3</sup>

Prækliniske undersøgelser af biokompatibilitet understøtter den konklusion, at der er en ubetydelig risiko for uønskede virkninger forbundet med antimikrobielle/antitrombotiske PICC-produkter med Chloragård Technology.

### Indikationer for brug:

Arrow PICC-katetre med Chloragård Technology er beregnet til kort- eller langvarig perifer adgang til det centrale venesystem i forbindelse med intravenøs behandling, blodprøvetagning, infusion, trykinjektion af kontraststof og kan desuden bruges til monitorering af centralt venetryk. Det maksimale tryk i det trykinjektionsudstyr, der anvendes med Arrow PICC-katetre med Chloragård Technology, må ikke overstige 2068,4 kPa. Den maksimale flowhastighed ved trykinjektion varierer fra 4 ml/sek. til 6 ml/sek. Der henvises til den produktspecifikke mærkning angående trykinjektionens maksimale flowhastighed for det specifikke lumen, der bruges til trykinjektion. Behandling med Chloragård Technology på ydersiden af selve katetret og hele katetrets væskebane er vist at være effektivt til at reducere mikrobiel kolonisering og ophobning af tromber på katetereoverflader. Den antimikrobielle virkning blev evalueret med *in vitro* og *in vivo* testmetoder, og der er såvidt ikke konstateret nogen sammenhæng mellem disse testningsmetoder og det kliniske resultat. Produktet er ikke beregnet til behandling af eksisterende infektioner eller ventrombose.

### Kontraindikationer:

Klinisk vurdering af patienten skal foretages for at sikre, at der ikke findes kontraindikationer. Arrow PICC-katetre med Chloragård Technology er kontraindiceret til følgende:

- Patienter med kendt overfølsomhed over for klorhexidin
- Ved tilstedeværelse af produktrelaterede infektioner
- Ved tilstedeværelse af tidligere eller aktuel trombose i det pågældende kar eller langs banen af det kateteriserede kar.

### Advarsel:

**Fjern straks katetret, hvis der forekommer bivirkninger efter anlæggelse.**

**BEMERK: Udfør en sensitivitetstest for at bekræfte allergi over for de antimikrobielle stoffer i katetret, hvis der forekommer bivirkninger.**

Se den vedlagte brugsanvisning for yderligere advarsler og forholdsregler.

### Allergipotentialer:

Fordelene ved brug af dette kateter bør opvejes mod eventuelle, mulige risici. Overfølsomhedsreaktioner bør tages i betragtning ved brug af antimikrobielle katetre og kan være alvorlige og endda livstruende. Siden antimikrobielle katetre blev indført på markedet, har der været rapporter om forekomst af overfølsomhed uden for USA. Denne risiko for overfølsomhed er rapporteret at forekomme med større hyppighed i Japan.

### Prækliniske evalueringer:

Arrow PICC-katetre med Chloragård Technology har vist en reduktion af kolonisering med grampositive



og gramnegative bakterier og gær i *in vitro* og *in vivo* undersøgelser i op til 30 dage for udvendige flader og *in vitro* undersøgelser i op til 30 dage for væskebaner.<sup>10</sup> PICC-katetre har endvidere vist en reduktion i ophobning af tromber på kateteroverflader i op til 30 dage i *in vivo* tests. *In vitro* testning har udvist en reduktion i trombocytadhæsion på kateteroverflader og i kateterokklusion.<sup>10</sup>

Der henvises til den vedlagte brugsanvisning vedrørende specifikke indikationer, procedurmæssig(e) teknik(ker) og potentielle komplikationer i forbindelse med anlæggelse af PICC-katetre.

## Referencer:

1. Bailey A and Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpes virus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):76–78.
2. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12%-chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874-876.
3. Denton GW. Chlorhexidine. Ch. 15 in: Block SS ed. *Disinfection, Sterilization and Preservation*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:321-336.
4. Ellepola ANB and Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis.* 2001;7(1):11-17.
5. Hoffer EK, Borsa J, Santulli P, Bloch R, Fontaine AB. Prospective randomized comparison of valved versus nonvalved peripherally inserted central vein catheters. *Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1393-1398.
6. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):383-385.
7. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257-266.
8. Safdar N and Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest.* 2005;128(2):489-495.
9. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. *Catheter-Related Infections*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1997:1-29.
10. Testning udført af uafhængige laboratorier: Data i arkiv hos Arrow International.
11. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein, JI, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256(1):312-330.
12. Wilson CM, Gray G, Read JS, et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):138-143.
13. Xu QA, Zhang Y, Trissel LA, Gilbert DL. Adequacy of a New Chlorhexidine-Bearing Polyurethane Central Venous Catheter for Administration of 82 Selected Parenteral Drugs. *Ann Pharmacother.* 2000;34(10):1109-1116.



# ARROW<sup>nl</sup>

## Informatie over Chloragard<sup>+</sup>-technologie

### Inleiding op en redenen voor het gebruik van antimicrobiële katheters:

Infectie is de belangrijkste complicatie bij het gebruik van intravasculaire hulpmiddelen, en er is grote behoefte aan de ontwikkeling van producten die complicaties helpen voorkomen en de veiligheid van patiënten en zorgverleners vergroten. Het National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) [het nationale systeem voor surveillance van nosocomiale infecties in de VS] houdt de frequenties bij van centrale lijn-gerelateerde bloedbaaninfecties op de volwassene- en pediatrie intensive care afdelingen van 300 deelnemende ziekenhuizen. Dit rapport dient als benchmark voor andere ziekenhuizen, die het kunnen gebruiken om hun frequenties te vergelijken met de nationale frequenties. Ongeveer 90% van de katheter-gerelateerde bloedbaaninfecties (CRBSI's) treedt op bij centrale lijnen.<sup>7</sup> Er is gerapporteerd dat de aan CRBSI's toe te schrijven mortaliteit tussen 4% en 20% ligt en dat CRBSI's leiden tot een langere opnameduur (gemiddeld 7 dagen) en hogere ziekenhuiskosten. Bij perifeer ingebrachte centrale katheters (PICCs) is de frequentie van CRBSI's vergelijkbaar met die bij centraal-veneuze katheters (CVC's), geplaatst in de v. jugularis interna of de v. subclavia (2 tot 5 gevallen per 1.000 katheterdagen).<sup>8</sup>

Infecties van vasculaire katheters kunnen diverse oorzaken hebben. Ze ontstaan wanneer een katheter gekoloniseerd raakt met micro-organismen die via één van of beide onderstaande routes binnendringen: 1) kolonisatie van het buitenoppervlak van de katheter of 2) kolonisatie van het binnenoppervlak van de katheter. Er zijn vijf bronnen die deze kolonisatie kunnen veroorzaken: omgevingscontaminatie, huidflora, na plaatsing optredende infectie van de subcutane tunnel, intraluminaal contaminatie en hematogene verspreiding.<sup>9</sup>

### Inleiding op en redenen voor het gebruik van antitrombotische katheters:

De frequentie van klinisch symptomatische en detecteerbare kathetergerelateerde veneuze trombose veroorzaakt door perifeer ingebrachte centraal-veneuze katheters varieert tussen 3,4% en maar liefst 20%.<sup>11</sup> Wanneer echter diagnostische methoden (echoscopie, contrastmiddelinjectie enz.) worden gebruikt om asymptomatische veneuze trombose vast te stellen, stijgt de incidentie dramatisch tot 58%.<sup>11</sup> De incidentie van occlusieve en/of trombotische voorvallen bij perifeer ingebrachte centraal-veneuze katheters, beschreven als een situatie waarin infusie van oplossingen of afname van bloed onmogelijk is, ligt tussen 7% en 25%.<sup>5</sup>

Kathetergerelateerde trombusvorming kan intraluminaal zijn, met stolsels in het lumen van de katheter, of extraluminaal, met stolsels buiten de katheter en in het bloedvat (veneuze trombose). Door stolselvorming in het katheterlumen kan de katheter ondoorgankelijk worden. Onbehandeld kunnen extraluminaal stolsels volledige occlusie van het bloedvat veroorzaken en tot diepe veneuze trombose, een ernstige klinische toestand, leiden. Door het inbrengen van een veneuze katheter in de bloedbaan wordt een gastheerrespons opgewekt tegen de aanwezigheid van een lichaamsvreemd voorwerp. Deze interacties tussen gastheer en biomateriaal vinden plaats op het buitenoppervlak van de katheter, het binnenoppervlak van de aderwand, en het lumen oppervlak van de katheter. De interacties van bloedbestanddelen, voornamelijk eiwitten, bloedplaatjes en witte bloedcellen, bij contact met het kathetermateriaal verlopen als een reeks opeenvolgende gebeurtenissen. Binnen enkele seconden na blootstelling van de katheter aan bloed vinden eiwitadsorptie en contactactivatie plaats, na enkele minuten tot uren gevolgd door adhesie van bloedplaatjes, complementactivatie en adhesie van leukocyten. De aangehechte bacteriën, bloedplaatjes en witte bloedcellen raken verstrikt in lagen van fibrine die een afzetting vormen op het oppervlak van de katheter.

### Beschrijving van het product:

De Arrow PICC met Chloragard<sup>+</sup>-technologie is een perifeer ingebrachte centraal-veneuze katheter vervaardigd met radiopaak polyurethaan van medische kwaliteit. De katheter heeft een niet-taps centraal gedeelte met een Blue FlexTip, die zachter is dan een geslepen tip. Het contourontwerp verbetert de manoeuvreerbaarheid en minimaliseert vaatletsel. Daarnaast verschaft de Blue FlexTip visuele bevestiging dat de katheter intact is na verwijdering. De katheters zijn verkrijgbaar in werklengtes van 40 cm tot 55 cm en zijn geïndiceerd voor gebruik met hogedrukinjectie.

De Arrow PICC met Chloragard<sup>+</sup>-technologie ondergaat een behandeling van het buitenoppervlak waarbij het centrale kathetergedeelte en de tip van de overgang naar het aanzetstuk worden behandeld met het antimicrobiële middel chloorhexidineacetaat, en een behandeling van het inwendige lumen waarbij het centrale kathetergedeelte, de overgang naar het aanzetstuk, de verlengslang(en), en het/de aansluitstuk(ken) van de verlengslang(en) worden geïmpregneerd met een antimicrobiële combinatie van chloorhexidineacetaat en chloorhexidine als vrije base. De totale hoeveelheid chloorhexidine die op katheters van diverse French-maten en lengtes wordt aangebracht kan variëren tot maximaal 20,5 mg.

De kit met de Arrow PICC met Chloragård-technologie bevat hulpmiddelen die essentieel zijn voor onderstaande functies:

- Toegang verkrijgen tot de vasculatuur van de patiënt
- Naleving ten aanzien van risicobeperking bevorderen door een ergonomisch, doordacht ontwerp
- Patiënten beschermen tegen vijf bronnen van bloedbaaninfecties
- Het aantal gevallen van trombusaccumulatie op het katheteroppervlak en het aantal gevallen van lumbale occlusie verlagen
- Voldoen aan de huidige, wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen voor infectievermindering en veiligheid

### Karakterisering van chloorhexidine:

Een kenmerk van chloorhexidine is dat het een breed antimicrobieel werkingsspectrum heeft, met onder meer bacteriostatische en bactericide effecten op grampositieve bacteriën, gramnegatieve bacteriën en schimmels.<sup>3,4,6,10</sup> Chloorhexidine is ook effectief gebleken tegen virussen met een lipidecomponent in hun mantel of met een envelop,<sup>1,2,12</sup> maar deze eigenschappen zijn bij dit product niet geëvalueerd. Het antitrombotische effect van de Chloragård-technologie op de Arrow PICC blijkt te berusten op trombineremming door chloorhexidine via de intrinsieke en de gemeenschappelijke route van de bloedstolling, die tot gevolg heeft dat de stollingsreactie van het bloed en de trombusaccumulatie op het katheteroppervlak worden vertraagd.

Of chloorhexidine bacteriostatisch of bactericide is, hangt grotendeels af van de concentratie en de pH van het middel en de gevoeligheid van specifieke organismen. De stabiliteit van chloorhexidine ( $C_{26}H_{38}Cl_2N_{10}O_4$ ) is het grootst bij pH-waarden tussen 5,5 en 7,0, overeenkomend met pH-waarden van lichaamsoppervlakken en -weefsels.<sup>3,13</sup>

Chloorhexidine is een kationische verbinding. De positief geladen chloorhexidinemoleculen worden sterk aangetrokken door de negatieve ladingen die aanwezig zijn op microbiële oppervlakken. De buitenmembranen van gramnegatieve bacteriën, de celwand van grampositieve bacteriën, of de cytoplasmamembraan van gisten raakt verzwakt door de verhoogde permeabiliteit veroorzaakt door de adsorptie van chloorhexidine aan het celoppervlak. In lage concentraties heeft chloorhexidine bacteriostatische effecten die zijn toe te schrijven aan het vrijkomen van laagmoleculaire stoffen (d.w.z. fosfor- en kaliumionen) uit de cel. Deze schade is voldoende om het functioneren van de bacteriecel te remmen. In hogere concentraties heeft chloorhexidine bactericide activiteit doordat het precipitatie van eiwitten en nucleïnezuuren veroorzaakt.<sup>3</sup>

Chloorhexidine wordt slecht geabsorbeerd in het maag-darmkanaal. In studies bij mensen en dieren bereikte de gemiddelde plasmaconcentratie bij mensen 30 minuten

na de inname van 300 mg chloorhexidine een piekwaarde van 0,206 µg/g. Uitscheiding vond hoofdzakelijk plaats via de ontlasting (ongeveer 90%), en minder dan 1% werd in de urine uitgescheiden. Chloorhexidine wordt op dezelfde wijze gemetaboliseerd als de meeste andere lichaamsvreemde stoffen. Het grootste deel wordt uitgescheiden zonder gemetaboliseerd te worden.<sup>3</sup>

Preklinische biocompatibiliteitsstudies staven de conclusie dat het risico op bijwerkingen bij het gebruik van antimicrobiële/antitrombotische PICC-producten met Chloragård-technologie verwaarloosbaar is.

### Indicaties voor gebruik:

De Arrow PICC met Chloragård-technologie is geïndiceerd voor kort- of langdurende perifere toegang tot het centraal-veneuze stelsel voor intraveneuze therapie, bloedafname, infusie en hogedrukinjectie van contrastmiddelen, en maakt bewaking van de centraal-veneuze druk mogelijk. De maximale druk van de hogedrukinjectorapparatuur die met de Arrow PICC met Chloragård-technologie wordt gebruikt, mag niet hoger zijn dan 2068,4 kPa. De maximale stroomsnelheid bij hogedrukinjectie ligt tussen 4 ml/sec en 6 ml/sec. Raadpleeg de productspecifieke documentatie voor de maximale stroomsnelheid bij hogedrukinjectie voor het specifieke lumen dat voor de hogedrukinjectie wordt gebruikt. Het is aangetoond dat een Chloragård-technologiebehandeling van zowel het buitenoppervlak van het centrale kathetergedeelte als het gehele vloeistofkanaal van de katheter, effectief is om microbiële kolonisatie en trombusaccumulatie op katheteroppervlakken te verminderen. De antimicrobiële en antitrombotische effectiviteit werden geëvalueerd met *in-vitro*- en *in-vivo*-testmethoden. Er is op dit moment geen correlatie tussen deze testmethoden en de klinische uitkomst vastgesteld. De technologie is niet bedoeld voor de behandeling van bestaande infecties of veneuze trombose.

### Contra-indicaties:

Er moet een klinische evaluatie van de patiënt worden verricht om met zekerheid vast te stellen dat er geen contra-indicaties bestaan. De Arrow PICC met Chloragård-technologie is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

- bij patiënten van wie bekend is dat ze overgevoelig zijn voor chloorhexidine
- in aanwezigheid van hulpmiddelgerelateerde infecties
- in aanwezigheid van eerdere of bestaande trombose in het doelbloedvat of een bloedvat waardoor de katheter wordt opgevoerd.

### Waarschuwing:

**Verwijder de katheter onmiddellijk als zich bijwerkingen voordoen nadat de katheter ingebracht is.**

**OPMERKING:** Als er een bijwerking optreedt, voer dan een gevoeligheidsonderzoek uit om allergie voor de antimicrobiële middelen van de katheter te bevestigen.

Zie de bijgevoegde gebruiksaanwijzing van het product voor aanvullende waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen.

### Kans op overgevoeligheid:

De voordelen van het gebruik van deze katheter moeten worden afgewogen tegen de mogelijke risico's. Overgevoelighedsreacties zijn een bron van zorg bij antimicrobiële katheters en kunnen ernstig en zelfs levensbedreigend zijn. Sinds antimicrobiële katheters op de markt werden geïntroduceerd, zijn er buiten de VS enkele gevallen van overgevoeligheid gerapporteerd. Deze potentie om overgevoeligheid te veroorzaken komt naar verluidt vaker tot uiting in Japan.

### Preklinische evaluaties:

De Arrow PICC met Chloragard<sup>†</sup>-technologie verminderde de kolonisatie door grampositieve en gramnegatieve bacteriën en gist in *in-vitro*- en *in-vivo* studies gedurende maximaal 30 dagen voor het buitenoppervlak en in *in-vitro* studies gedurende maximaal 30 dagen voor het vloeistofkanaal.<sup>10</sup> Daarnaast is gevonden dat deze PICC ook de trombusaccumulatie op katheteroppervlakken verminderde in *in-vivo* tests gedurende maximaal 30 dagen. In *in-vitro* tests werd minder adhesie van bloedplaatjes aan het katheteroppervlak en minder katheterocclusie gezien.<sup>10</sup>

Raadpleeg de bijgevoegde gebruiksaanwijzing van het product voor specifieke indicaties, procedurele technieken, en complicaties die bij PICC-inbrengeprocedures kunnen optreden.

### Referenties:

1. Bailey A and Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpes virus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):76–78.
2. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874-876.
3. Denton GW. Chlorhexidine. Ch. 15 in: Block SS ed. *Disinfection, Sterilization and Preservation*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:321-336.

4. Ellepola ANB and Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis.* 2001;7(1):11-17.
5. Hoffer EK, Borsa J, Santulli P, Bloch R, Fontaine AB. Prospective randomized comparison of valved versus nonvalved peripherally inserted central vein catheters. *Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1393-1398.
6. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):383-385.
7. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257-266.
8. Safdar N and Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest.* 2005;128(2):489-495.
9. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. *Catheter-Related Infections*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1997:1-29.
10. Tests uitgevoerd door onafhankelijke laboratoria: gegevens verkrijgbaar bij Arrow International.
11. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein, JI, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256(1):312-330.
12. Wilson CM, Gray G, Read JS, et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):138-143.
13. Xu QA, Zhang Y, Trissel LA, Gilbert DL. Adequacy of a New Chlorhexidine-Bearing Polyurethane Central Venous Catheter for Administration of 82 Selected Parenteral Drugs. *Ann Pharmacother.* 2000;34(10):1109-1116.



# Informations sur la technologie Chlorag<sup>+</sup>ard

ARROW® fr

## Introduction et justification pour les cathéters antimicrobiens :

L'infection étant la plus importante complication associée aux dispositifs intravasculaires, il existe un réel besoin de développer des produits visant à prévenir les complications et à augmenter la sécurité pour les patients et les prestataires de soins. Le National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) effectue un suivi des infections liées aux cathéters associés au cathétérisme central dans les services de soins intensifs adultes et pédiatriques de 300 hôpitaux participants. Ce rapport sert de référence aux autres hôpitaux pour qu'ils puissent comparer leurs taux d'infection aux taux nationaux. Environ 90 % des infections liées aux cathéters (ILC) se produisent dans le cadre d'un cathétérisme central.<sup>7</sup> La mortalité attribuable aux ILC a été rapportée entre 4 % et 20 %, avec une hospitalisation prolongée (7 jours en moyenne) et des frais hospitaliers augmentés. Les cathéters centraux insérés par voie périphérique (CCIP) sont associés à des taux d'ILC similaires à ceux qui sont observés avec les cathéters veineux centraux (CVC) placés dans la veine jugulaire interne ou sous-clavière (2 à 5 pour 1000 jours-cathéter).<sup>8</sup>

Une infection de cathéter vasculaire peut survenir pour de nombreux raisons. Ce type d'infection commence quand le cathéter est colonisé par des microorganismes qui pénètrent par une ou les deux voies d'abord suivantes : 1) colonisation de la surface externe du cathéter ou 2) colonisation de la surface interne du cathéter. Cinq sources peuvent être à l'origine de cette colonisation : contamination environnementale, organismes de la peau, infection du trajet sous-cutané après la mise en place, contamination intraluminaire ou ensemencement hématogène.<sup>9</sup>

## Introduction et justification pour les cathéters antithrombogènes :

L'incidence des thromboses veineuses liées aux cathéters qui sont détectables et s'accompagnent de symptômes cliniques va de 3,4 % jusqu'à 20 %.<sup>11</sup> Cependant, lorsque des méthodes diagnostiques (échographie, injection de produit de contraste, etc.) sont utilisées pour dépister une thrombose veineuse asymptomatique, l'incidence augmente considérablement jusqu'à 58 %.<sup>11</sup> L'incidence des troubles occlusifs et/ou thrombotiques liés aux cathéters veineux centraux insérés par voie périphérique, qui sont décrits comme l'incapacité à perfuser des solutions ou à prélever du sang, va de 7 % à 25 %.<sup>5</sup>

Les thrombus liés aux cathéters sont soit intraluminaux, c.-à-d. que les caillots sont présents à l'intérieur de la

lumière du cathéter, soit extraluminaux, c.-à-d. présentant des caillots à l'extérieur du cathéter et dans le vaisseau sanguin (thrombose veineuse). La formation de caillots dans la lumière du cathéter peut conduire à une perte de sa perméabilité. Sans traitement, un caillot extraluminaire peut produire une occlusion totale du vaisseau sanguin et conduire à la thrombose veineuse profonde (TVP), un état clinique grave. L'introduction d'un cathéter veineux dans la circulation sanguine déclenche des réponses de l'hôte, qui réagit au corps étranger. Cette interaction entre l'hôte et le biomatériau se produisent sur la surface externe du cathéter, la surface interne de la paroi veineuse et la surface luminale du cathéter. L'interaction entre les composants sanguins, principalement les protéines, les plaquettes et les globules blancs qui sont en contact avec le matériau du cathéter, se produit selon une séquence d'événements. L'adsorption des protéines et l'activation par contact se produisent quelques secondes après l'exposition du cathéter au sang, suivies de l'adhésion des plaquettes, de l'activation du complément et de l'adhésion des leucocytes quelques minutes à quelques heures plus tard. Après leur adhésion, les bactéries, plaquettes et leucocytes sont encapsulés dans des couches de fibrine qui forment une gaine sur la surface du cathéter.

## Description du produit :

Le CCIP Arrow avec technologie Chlorag<sup>+</sup>ard est un cathéter veineux central inséré par voie périphérique fabriqué en polyuréthane radio-opaque de qualité médicale. Le cathéter présente un corps non effilé se terminant par une extrémité Blue FlexTip, conçue pour être plus souple qu'une extrémité coupée. Sa forme profilée améliore la maniabilité et réduit au minimum le traumatisme des vaisseaux. L'extrémité Blue FlexTip permet également de confirmer visuellement l'état intact du cathéter à son retrait. Les cathéters sont disponibles avec des longueurs utiles de 40 à 55 cm et sont indiqués pour l'injection sous pression.

Le CCIP Arrow avec technologie Chlorag<sup>+</sup>ard est doté d'un traitement de la surface externe à base d'acétate de chlorhexidine au niveau du corps du cathéter et du bec de l'embase de jonction, et d'un traitement par imprégnation de la lumière interne utilisant un mélange d'acétate de chlorhexidine et de base de chlorhexidine au niveau du corps du cathéter, de l'embase de jonction, des lignes d'extension et des embases de ligne d'extension. La quantité totale maximale de chlorhexidine appliquée aux différentes tailles et longueurs de cathéter peut atteindre jusqu'à 20,5 mg.

Le kit de CCIP Arrow avec technologie Chlorag<sup>+</sup>ard comprend les outils essentiels nécessaires pour :

- Évaluer le système vasculaire du patient

- Favoriser la conformité pour réduire les risques, grâce à une conception ergonomique complète
- Protéger le patient des cinq sources d'infections de la circulation sanguine
- Réduire l'incidence d'accumulation de thrombus sur la surface du cathéter et d'occlusion luminale
- Assurer la conformité avec les lignes directrices actuelles fondées sur les preuves pour la réduction des infections et la sécurité

## Caractérisation de la chlorhexidine :

La chlorhexidine possède un large spectre d'activité antimicrobienne, dont un effet bactériostatique et bactéricide sur les bactéries à Gram positif, les bactéries à Gram négatif et les champignons.<sup>3,4,6,10</sup> La chlorhexidine s'est également révélée efficace contre les virus ayant un manteau à composant lipidique ou une enveloppe membranaire,<sup>1,2,12</sup> mais ces propriétés n'ont pas été évaluées avec ce produit. L'effet antithrombogène de la technologie Chloragard sur le CCIP Arrow semble être une fonction de l'inhibition de la thrombine par la chlorhexidine par les voies intrinsèque et commune de la coagulation sanguine, produisant une réponse de coagulation et une accumulation de thrombus retardés à la surface du cathéter.

Les propriétés bactériostatiques ou bactéricides de la chlorhexidine dépendent largement de sa concentration, de son pH et de la susceptibilité d'organismes spécifiques. La stabilité optimale (C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>) est démontrée à des niveaux de pH de 5,5 à 7,0, qui sont conformes à ceux des surfaces et tissus du corps humain.<sup>3,13</sup>

La chlorhexidine est un composé cationique. Ses molécules à charge positive sont fortement attirées par les charges négatives des surfaces microbiennes. La membrane extérieure des bactéries à Gram négatif, la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif ou la membrane cytoplasmique des levures est alors affaiblie par la perméabilité accrue résultant de l'adsorption de la chlorhexidine sur la surface cellulaire. La chlorhexidine présente des effets bactériostatiques à faible concentration en raison de la libération, par la cellule, de substances caractérisées par un faible poids moléculaire (c.-à-d., ions phosphore et potassium). Cette altération suffit pour inhiber la fonction cellulaire bactérienne. L'activité bactéricide de la chlorhexidine se produit à des concentrations plus élevées, en provoquant la précipitation des protéines et des acides nucléiques.<sup>3</sup>

La chlorhexidine est mal absorbée dans les voies digestives. Dans les études chez l'homme et chez l'animal, le pic du taux plasmatique moyen était de 0,206 µg/g chez l'homme 30 minutes après l'ingestion de 300 mg de chlorhexidine. L'excrétion était principalement dans les selles (environ 90 %) et moins de 1 % était excrété dans l'urine. La chlorhexidine est métabolisée de la même manière que la plupart des substances étrangères. La majorité sera excrétée sans avoir été métabolisée.<sup>3</sup>

Les études précliniques de biocompatibilité appuient la conclusion qu'il existe un risque négligeable d'effets indésirables liés aux CCIP antimicrobiens/antithrombogènes avec technologie Chloragard.

## Indications d'usage :

Le CCIP Arrow avec technologie Chloragard est prévu pour établir un accès au système veineux central par voie périphérique, à court ou long terme, dans le cadre d'un traitement intraveineux, de prélèvements sanguins, d'une perfusion ou de l'injection sous pression de produit de contraste, et permet un monitoring de la pression veineuse centrale. La pression maximale de l'appareil d'injection automatique utilisé avec le CCIP Arrow avec technologie Chloragard ne doit pas dépasser 2068,4 kPa. Le débit maximal de l'injection sous pression va de 4 ml/s à 6 ml/s. Se reporter à l'étiquetage spécifique du produit pour le débit maximal de l'injection sous pression pour la lumière spécifique utilisée pour l'injection sous pression. Le traitement par technologie Chloragard sur la surface externe du corps du cathéter ainsi que sur toute la longueur du trajet fluidique du cathéter s'est révélé efficace pour réduire la colonisation microbienne et l'accumulation de thrombus sur les surfaces du cathéter. L'efficacité antimicrobienne et antithrombogène a été évaluée en utilisant des méthodes de test *in vitro* et *in vivo*, et aucune corrélation entre ces méthodes de test et le résultat clinique n'a été constatée à ce jour. Le cathéter n'est pas prévu pour le traitement d'infections existantes ou de thrombose veineuse.

## Contre-indications :

Une évaluation clinique du patient doit être accomplie pour s'assurer qu'il n'existe aucune contre-indication. Le CCIP Arrow avec technologie Chloragard est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients ayant une hypersensibilité documentée à la chlorhexidine
- Présence d'infections liées à un dispositif
- Présence de thrombose, antérieure ou actuelle, dans le vaisseau prévu ou la trajectoire de cathéter prévue.

## Avertissement :

**Retirer immédiatement le cathéter si des réactions indésirables se produisent après sa mise en place.**

**REMARQUE :** En présence d'une réaction indésirable, effectuer des tests de sensibilité pour confirmer une allergie aux agents antimicrobiens du cathéter.

Consulter le mode d'emploi fourni pour les avertissements et précautions supplémentaires.

## Potentiel d'hypersensibilité :

Les avantages de l'utilisation de ce cathéter doivent être analysés en fonction des risques possibles. Les réactions d'hypersensibilité sont préoccupantes avec les cathéters antimicrobiens et peuvent être très graves, voire susceptibles

d'engager le pronostic vital. Depuis l'introduction des cathétres antimicrobiens sur le marché, quelques rapports d'hypersensibilité ont été signalés en dehors des États-Unis. Cette possibilité d'hypersensibilité a été rapportée plus fréquemment au Japon.

### Évaluations précliniques :

Le CCIP Arrow avec technologie Chloragard a démontré une réduction de la colonisation par les bactéries à Gram positif et à Gram négatif et les levures dans des études *in vitro* et *in vivo* pendant une période maximale de 30 jours pour la surface externe, et dans des études *in vitro* pendant une période maximale de 30 jours pour le trajet fluïdique.<sup>10</sup> De plus, ce CCIP a également démontré une réduction de l'accumulation de thrombus sur les surfaces du cathéter pendant une période maximale de 30 jours dans des essais *in vivo*. Les essais *in vitro* ont démontré une réduction de l'adhésion des plaquettes sur les surfaces du cathéter ainsi qu'une réduction de l'occlusion du cathéter.<sup>10</sup>

Consulter le mode d'emploi accompagnant le produit pour les indications, techniques d'utilisation et complications possibles associées avec les procédures d'introduction de CCIP.

### Références :

1. Bailey A and Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpes virus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):76-78.
2. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12%-chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874-876.
3. Denton GW. Chlorhexidine. Ch. 15 in: Block SS ed. *Disinfection, Sterilization and Preservation*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:321-336.
4. Ellepola ANB and Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis.* 2001;7(1):11-17.
5. Hoffer EK, Borsa J, Santulli P, Bloch R, Fontaine AB. Prospective randomized comparison of valved versus nonvalved peripherally inserted central vein catheters. *Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1393-1398.
6. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):383-385.
7. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257-266.
8. Safdar N and Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest.* 2005;128(2):489-495.
9. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. *Catheter-Related Infections*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1997:1-29.
10. Essais menés par les laboratoires indépendants : données archivées chez Arrow International.
11. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein, JI, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256(1):312-330.
12. Wilson CM, Gray G, Read JS, et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):138-143.
13. Xu QA, Zhang Y, Trissel LA, Gilbert DL. Adequacy of a New Chlorhexidine-Bearing Polyurethane Central Venous Catheter for Administration of 82 Selected Parenteral Drugs. *Ann Pharmacother.* 2000;34(10):1109-1116.



# Informationen zur Chloragard<sup>+</sup> Technologie



## Einleitung und Grundprinzip für antimikrobielle Katheter:

Infektionen stellen die häufigste mit intravaskulären Produkten assoziierte Komplikation dar, sodass ein erheblicher Bedarf für die Entwicklung von Produkten besteht, die Komplikationen vorbeugen und die Sicherheit für Patienten und Leistungserbringer steigern können. Das National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) verfolgt die Häufigkeit von mit zentralen Venenkathetern assoziierten Blutstrominfektionen (BSI) auf Intensivstationen für Erwachsene und Kinder von 300 teilnehmenden Krankenhäusern. Dieser Bericht bietet anderen Krankenhäusern eine Bezugsgröße für den Vergleich der eigenen Rate mit der landesweiten Rate. Zirka 90% der katheterbedingten Blutstrominfektionen (CRBSIs) treten in Verbindung mit zentralen Venenkathetern auf.<sup>7</sup> Die einer CRBSI zuzuschreibende Mortalitätsrate wird zwischen 4% und 20% mit einem längeren Krankenhausaufenthalt (Mittel 7 Tage) und erhöhten Krankenhauskosten angegeben. Peripher eingeführte zentrale Katheter (PEZKs) sind mit vergleichbaren CRBSI-Raten assoziiert wie zentrale Venenkatheter (ZVKs), die in die V. jugularis interna oder V. subclavia eingeführt werden (2 bis 5 pro 1000 Kathetertage).<sup>8</sup>

Gefäßkatheterinfektionen haben mannigfaltige Ursachen. Sie beginnen damit, dass der Katheter über eine oder beide von zwei Routen mit Mikroorganismen besiedelt wird: 1) Besiedelung der Außenoberfläche des Katheters oder 2) Besiedelung der Innenoberfläche des Katheters. Zu dieser Besiedelung tragen potenziell fünf Quellen bei: Umgebungskontamination, auf der Haut lebende Organismen, Infektion des subkutanen Traktes nach der Platzierung, intraluminaler Kontamination oder hämatogene Streuung.<sup>9</sup>

## Einleitung und Grundprinzip für antithrombogene Katheter:

Die Rate klinisch symptomatischer und nachweisbarer katheterbedingter Venenthrombosen, die mit peripher eingeführten zentralen Venenkathetern assoziiert sind, liegt zwischen 3,4% und bis zu 20%.<sup>11</sup> Wenn hingegen Diagnoseverfahren (Ultraschall, Kontrastmittelinjektion usw.) eingesetzt werden, um asymptomatische Venenthrombosen zu beurteilen, ist ein dramatischer Anstieg der Inzidenz um bis zu 58% festzustellen.<sup>11</sup> Okklusive und/oder thrombotische Ereignisse bei peripher eingeführten zentralen Venenkathetern, worunter die Unfähigkeit zur Infusion von Lösungen bzw. Abnahme

von Blut verstanden wird, treten mit einer Inzidenz von zwischen 7 und 25% auf.<sup>5</sup>

Bei katheterbedingten Thromben lassen sich intraluminal, d. h. Gerinnsel, die im Lumen des Katheters auftreten, und extraluminal, d. h. Gerinnsel, die außerhalb des Katheters im Blutgefäß auftreten (Venenthrombose), unterscheiden. Durch Gerinnselbildung im Katheterlumen kann dieses undurchlässig werden. Unbehandelt können extraluminaler Gerinnsel einen vollständigen Verschluss des Blutgefäßes verursachen und einen schwerwiegenden klinischen Zustand, die sogenannte tiefe Venenthrombose (TVT), zur Folge haben. Die Einführung eines venösen Katheters in den Blutstrom löst körpereigene Reaktionen auf das Vorliegen eines Fremdkörpers aus. Diese Körper- bzw. Biomaterial-Interaktionen finden auf der Außenoberfläche des Katheters, auf der Innenoberfläche der Venenwand sowie auf der Lumenoberfläche des Katheters statt. Die Interaktionen von Blutbestandteilen (in erster Linie Proteine, Thrombozyten und weiße Blutzellen in Kontakt mit dem Kathetermaterial) treten als Abfolge von Ereignissen auf. Nur Sekunden nach dem Kontakt des Katheters mit dem Blut kommt es zur Proteinadsorption und Kontaktaktivierung sowie anschließend, im Verlauf von Minuten bis Stunden, zur Thrombozytenadhäsion, Komplementaktivierung und Leukozytenadhäsion. Die anhaftenden Bakterien, Thrombozyten und weißen Blutzellen werden in Fibrinschichten eingesponnen, die eine Hülle auf der Oberfläche des Katheters bilden.

## Produktbeschreibung:

Der Arrow PEZK mit Chloragard<sup>+</sup> Technologie ist ein peripher eingeführter zentraler Venenkatheter, der aus medizinischem, röntgendichtem Polyurethan gefertigt wird. Er weist einen nicht zulaufenden Katheterkörper mit einer Blue FlexTip auf, die dafür konzipiert ist, weicher als eine geschnittene Spitze zu sein. Ihr konturiertes Design soll die Manövrierfähigkeit verbessern und das Gefäßtrauma minimieren. Die Blue FlexTip bietet darüber hinaus eine optische Bestätigung, dass der Katheter bei der Entfernung intakt ist. Die Katheter stehen mit nutzbaren Längen von 40 bis 55 cm zur Verfügung und sind für Druckinjektionen indiziert.

Der Arrow PEZK mit Chloragard<sup>+</sup> Technologie weist folgende Merkmale auf: eine externe Oberflächenbehandlung mit dem antimikrobiellen Mittel Chlorhexidinacetat auf dem Katheterkörper und der Spitze der Anschlussstelle sowie eine Imprägnierung des Innenlumens mit einer Kombination aus den antimikrobiellen Mitteln Chlorhexidinacetat und Chlorhexidinbase für den Katheterkörper, die



Anschlussstelle, die Verlängerungsleitung(en) und den Ansatz der Verlängerungsleitung(en). Die maximale Gesamtmenge Chlorhexidin, die auf Katheter diverser Kaliber und Längen aufgebracht wird, kann bis zu 20,5 mg betragen.

Das Kit mit dem Arrow PEZK mit Chloragard<sup>†</sup> Technologie enthält die notwendigen Instrumente für die folgenden Ziele:

- Zugang zum Gefäßsystem des Patienten
- Förderung der Compliance zur Risikosenkung durch ein ergonomisches, umfassendes Design
- Schutz der Patienten vor fünf Quellen von Blutstrominfektionen
- Senkung des Vorkommens von Thrombusansammlungen auf der Katheteroberfläche und von Lumenverschlüssen
- Einhaltung aktueller evidenzbasierter Leitlinien zur Infektionssenkung und Sicherheit

## Beschreibung von Chlorhexidin:

Chlorhexidin weist ein breites Spektrum antimikrobieller Aktivität auf, einschließlich bakteriostatischer und bakterizider Wirkungen auf grampositive Bakterien, gramnegative Bakterien und Pilze.<sup>3,4,6,10</sup> Chlorhexidin ist außerdem nachweislich wirksam gegen Viren mit einer Lipidkomponente in der Hülle oder mit einer Außenhülle.<sup>1,2,12</sup> Diese Eigenschaften wurden jedoch bei diesem Produkt nicht bewertet. Die antithrombogene Wirkung der Chloragard<sup>†</sup> Technologie auf dem Arrow PEZK beruht anscheinend auf der Thrombinhemmung durch Chlorhexidin über den intrinsischen und gemeinsamen Weg der Blutgerinnung, wodurch Blutgerinnungsreaktion und Thrombusansammlung auf der Katheteroberfläche verzögert werden.

Ob Chlorhexidin bakteriostatisch oder bakterizid wirkt, hängt zum großen Teil von der Konzentration des Wirkstoffs, seinem pH-Wert und der Sensibilität bestimmter Organismen ab. Die optimale Stabilität ( $C_{26}H_{38}Cl_2N_{10}O_4$ ) wird bei einem pH-Wert von 5,5 und 7,0 erreicht, was den auf Körperoberflächen und in Geweben anzutreffenden pH-Werten entspricht.<sup>3,13</sup>

Chlorhexidin ist eine kationische Verbindung. Seine positiv geladenen Moleküle werden stark von der negativen Ladung auf mikrobiellen Oberflächen angezogen. Die Außenmembran von gramnegativen Bakterien, die Zellwand von grampositiven Bakterien bzw. die Zytoplasmamembran von Hefezellen wird im Gefolge durch erhöhte Permeabilität geschwächt, die durch Adsorption von Chlorhexidin auf der Zelloberfläche verursacht wird. Chlorhexidin weist bakteriostatische Wirkungen bei geringen Konzentrationen auf, da Substanzen mit niedrigem Molekulargewicht (nämlich Phosphor- und Kalium-Ionen) aus der Zelle freigesetzt werden. Diese Schädigung reicht aus, um die Funktion der Bakterienzelle zu hemmen. Die

bakterizide Aktivität von Chlorhexidin tritt bei höheren Konzentrationen auf, indem es die Ausfällung von Proteinen und Nukleinsäuren verursacht.<sup>3</sup>

Chlorhexidin wird im Magen-Darm-Trakt nur schwach absorbiert. In Untersuchungen an Menschen und Tieren erreichte der durchschnittliche Plasmaspiegel beim Menschen ein Maximum von 0,206 µg/g 30 Minuten nach der Einnahme von 300 mg Chlorhexidin. Die Ausscheidung erfolgte in erster Linie (ca. 90%) über den Stuhl, während weniger als 1% über den Urin ausgeschieden wurde. Chlorhexidin wird auf gleiche Weise wie die meisten anderen Fremdstoffen metabolisiert. Der größte Anteil wird ausgeschieden, ohne metabolisiert zu werden.<sup>3</sup>

Vorklinische Biokompatibilitätsstudien lassen darauf schließen, dass das Risiko von Nebenwirkungen durch antimikrobielle/antithrombogene PEZK-Produkte mit Chloragard<sup>†</sup> Technologie vernachlässigbar gering ist.

## Indikationen:

Der Arrow PEZK mit Chloragard<sup>†</sup> Technologie ist indiziert für den kurz- oder langfristigen peripheren Zugang zum zentralvenösen System zur intravenösen Medikamentengabe, Blutentnahme, Infusion und Druckinjektion von Kontrastmitteln und ermöglicht die Messung des zentralen Venendrucks. Der maximale Druck der zusammen mit dem Arrow PEZK mit Chloragard<sup>†</sup> Technologie verwendeten Druckinjektionsvorrichtung darf 2068,4 kPa nicht übersteigen. Die maximale Flussrate bei Druckinjektion liegt zwischen 4 ml/s und 6 ml/s. Die maximale Flussrate bei Druckinjektion für das jeweils für die Druckinjektion verwendete Lumen ist der produktspezifischen Auszeichnung zu entnehmen. Die Behandlung der Außenoberfläche des Katheterkörpers sowie des gesamten Katheter-Flüssigkeitswegs mit der Chloragard<sup>†</sup> Technologie wirkt nachweislich reduzierend auf die mikrobielle Besiedelung und Thrombusansammlung auf Katheteroberflächen. Die antimikrobielle und antithrombogene Wirkung wurde mit *In-vitro*- und *In-vivo*-Prüfverfahren bewertet. Eine Korrelation zwischen diesen Prüfverfahren und dem klinischen Outcome wurde bislang nicht belegt. Sie ist nicht zur Behandlung bestehender Infektionen oder Venenthrombosen bestimmt.

## Kontraindikationen:

Um die Kontraindikationen auszuschließen, ist eine klinische Beurteilung des Patienten unabdingbar. Der Arrow PEZK mit Chloragard<sup>†</sup> Technologie ist auf den folgenden Gebieten kontraindiziert:

- Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Chlorhexidin
- Bei Vorliegen von produktbedingten Infektionen
- Bei Vorliegen von früheren oder aktuellen Thrombosen im vorgesehene Gefäß oder entlang des katheterisierten Gefäßverlaufs.

## Warnung:

Den Katheter umgehend entfernen, wenn nach der Platzierung des Katheters Nebenwirkungen auftreten.

**HINWEIS:** Tritt eine Nebenwirkung auf, einen Empfindlichkeitstest durchführen, um eine allergische Reaktion auf die antimikrobiellen Mittel des Katheters zu bestätigen.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind der beiliegenden Gebrauchsanweisung des Produktes zu entnehmen.

## Überempfindlichkeitspotenzial:

Die Vorteile der Verwendung dieses Katheters sollten gegen mögliche Risiken abgewogen werden. Überempfindlichkeitsreaktionen sind insoweit ein Problem bei antimikrobiellen Kathetern, als dass sie schwerwiegend und sogar lebensbedrohlich sein können. Seit antimikrobielle Katheter auf dem Markt eingeführt wurden, wurde außerhalb der USA von einigen auftretenden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Dieses Überempfindlichkeitspotenzial ist der Literatur zufolge in Japan häufiger anzutreffen.

## Vorklinische Beurteilungen:

Die Reduktion der Besiedelung durch grampositive und gramnegative Bakterien und Hefezellen durch den Arrow PEZK mit Chloragard Technologie wurde in *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen von bis zu 30 Tagen für die Außenoberfläche sowie in *In-vitro*-Untersuchungen von bis zu 30 Tagen für den Flüssigkeitsweg nachgewiesen.<sup>10</sup> Außerdem wurde eine Reduktion der Thrombusansammlung auf der Katheteroberfläche durch diesen PEZK von bis zu 30 Tagen in *In-vivo*-Tests nachgewiesen. *In-vitro*-Tests haben eine Reduktion der Thrombozytenadhäsion auf der Katheteroberfläche und der Katheterverschlüsse ergeben.<sup>10</sup>

Zu spezifischen Indikationen, Eingriffstechniken und mit der PEZK-Einführung verbundenen potenziellen Komplikationen die beiliegende Gebrauchsanweisung für das Produkt beachten.

## Literatur:

1. Bailey A and Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpes virus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):76–78.
2. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12%-chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874-876.
3. Denton GW. Chlorhexidine. Ch. 15 in: Block SS ed. Disinfection, Sterilization and Preservation, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:321-336.
4. Ellepola ANB and Samaranayake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis.* 2001;7(1):11-17.
5. Hoffer EK, Borsa J, Santulli P, Bloch R, Fontaine AB. Prospective randomized comparison of valved versus nonvalved peripherally inserted central vein catheters. *Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1393-1398.
6. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):383-385.
7. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257-266.
8. Safdar N and Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest.* 2005;128(2):489-495.
9. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. Catheter-Related Infections. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1997:1-29.
10. In unabhängigen Laboratorien durchgeführte Tests; Daten liegen bei Arrow International vor.
11. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein, JI, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256(1):312-330.
12. Wilson CM, Gray G, Read JS, et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):138-143.
13. Xu QA, Zhang Y, Trissel LA, Gilbert DL. Adequacy of a New Chlorhexidine-Bearing Polyurethane Central Venous Catheter for Administration of 82 Selected Parenteral Drugs. *Ann Pharmacother.* 2000;34(10):1109-1116.



# ARROW<sup>el</sup>

## Πληροφορίες τεχνολογίας Chlorag<sup>ard</sup>

### Εισαγωγή και σκεπτικό χρήσης αντιμικροβιακών καθετήρων:

Η λοίμωξη αποτελεί την κύρια επιπλοκή που σχετίζεται με ενδαγγειακές συσκευές και είναι επιτακτική ανάγκη να εξελιχθούν προϊόντα που θα συμβάλλουν στην πρόληψη επιπλοκών και τη βελτίωση της ασφάλειας για ασθενείς και παροχείς. Το εθνικό σύστημα επιτήρησης νοσοκομειακών λοιμώξεων (National Nosocomial Infection Surveillance System, NNIS) παρακολουθεί τα ποσοστά των συστηματικών λοιμώξεων (BSI) που σχετίζονται με κεντρικές γραμμές σε μονάδες εντατικής θεραπείας ενηλίκων και παιδιών από 300 νοσοκομεία τα οποία συμμετέχουν. Αυτή η έκθεση αποτελεί σημείο αναφοράς, το οποίο χρησιμοποιούν τα υπόλοιπα νοσοκομεία για να συγκρίνουν τα ποσοστά τους με τα εθνικά ποσοστά. Περίπου το 90% των συστηματικών λοιμώξεων που σχετίζονται με καθετήρες (catheter-related bloodstream infections, CRBSI) παρουσιάζονται με τις κεντρικές γραμμές.<sup>7</sup> Η θνησιμότητα που αποδίδεται σε CRBSI έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται μεταξύ 4% και 20% με παρατεταμένη νοσηλεία (μέση διάρκεια 7 ημέρες) και αυξημένα νοσοκομειακά έξοδα. Οι περιφερικά εισαγόμενοι κεντρικοί καθετήρες (PICC) συσχετίζονται με ανάλογα ποσοστά CRBSI όπως και κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες (CVC) τοποθετημένοι σε έσω σφαγίτιδες ή υποκλείδιες φλέβες (2 έως 5 ανά 1.000 καθετηροημέρες).<sup>8</sup>

Οι λοιμώξεις των αγγειακών καθετήρων εκδηλώνονται για πολλούς λόγους. Ξεκινούν όταν ένας καθετήρας επικοινωνεί από μικροοργανισμούς οι οποίοι διεισδύουν μέσω μίας εκ των δύο οδών, ή και των δύο: 1) αποικισμό της εξωτερικής επιφάνειας του καθετήρα ή 2) αποικισμό της εσωτερικής επιφάνειας του καθετήρα. Ο αποικισμός αυτός μπορεί να προκληθεί από οποιαδήποτε εξ αυτών των πέντε πηγών: μόλυνση του περιβάλλοντος, μικροοργανισμούς του δέρματος, λοίμωξη μέσω της υποδόριας οδού μετά την τοποθέτηση, ενδοαυλική μόλυνση ή αιματογενή διασπορά.<sup>9</sup>

### Εισαγωγή και σκεπτικό χρήσης αντιθρομβογόνων καθετήρων:

Τα ποσοστά κλινικά συμπτωματικής και ανιχνεύσιμης φλεβικής θρόμβωσης που σχετίζονται με περιφερικά εισαγόμενους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες κυμαίνονται από 3,4% έως ακόμα και 20%.<sup>11</sup> Όταν όμως χρησιμοποιούνται διαγνωστικές μέθοδοι (επέρηχος, έγχυση σκιαγραφικού μέσου κλπ.) για αξιολόγηση σχετικά με ασυμπτωματική φλεβική θρόμβωση, η συχνότητα αυξάνεται δραματικά έως το 58%.<sup>11</sup> Τα

αποφρακτικά ή/και θρομβωτικά συμβάντα περιφερικά εισαγόμενων κεντρικών φλεβικών καθετήρων, τα οποία περιγράφονται ως αδυναμία έγχυσης διαλύματος ή αναρρόφησης αίματος, έχουν συχνότητα 7 έως 25%.<sup>5</sup>

Οι θρόμβοι που σχετίζονται με καθετήρες διακρίνονται σε ενδοαυλικούς, οι οποίοι εμφανίζονται στο εσωτερικό του αυλού του καθετήρα ή εξωαυλικούς, οι οποίοι σχηματίζονται εκτός του καθετήρα και εντός του αιμοφόρου αγγείου (φλεβική θρόμβωση). Ο σχηματισμός θρόμβου εντός του αυλού του καθετήρα μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της βατότητας του. Εάν δεν αντιμετωπιστεί, ένας εξωαυλικός θρόμβος μπορεί να προκαλέσει πλήρη απόφραξη του αιμοφόρου αγγείου και να οδηγήσει σε σοβαρή κλινική κατάσταση η οποία λέγεται εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT). Η εισαγωγή ενός φλεβικού καθετήρα στην κυκλοφορία του αίματος προκαλεί αντιδράσεις του ξενιστή στην παρουσία ξένου σώματος. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις ξενιστή/βιολογικού λαμβάνουν χώρα στην εξωτερική επιφάνεια του καθετήρα, στην εσωτερική επιφάνεια του φλεβικού τοιχώματος και στην ενδοαυλική επιφάνεια του καθετήρα. Οι αλληλεπιδράσεις συστατικών του αίματος, κυρίως πρωτεϊνών, αιμοπεταλίων και λευκών αιμοσφαιρίων, σε επαφή με το υλικό του καθετήρα οδηγούν σε μια αλληλουχία συμβάντων. Εντός δευτερολέπτων από την έκθεση του καθετήρα στο αίμα, αρχίζει η απορρόφηση πρωτεϊνών και η ενεργοποίηση της επαφής, ακολουθούμενη από προσκόλληση αιμοπεταλίων, ενεργοποίηση του συμπληρώματος και προσκόλληση λευκοκυττάρων λεπτά έως ώρες αργότερα. Τα προσκολλημένα βακτήρια, αιμοπετάλια και λευκά αιμοσφαίρια (WBC) εμπλέκονται σε στρώσεις ινώδους ιστού, σχηματίζοντας ένα θηκάρι στην επιφάνεια του καθετήρα.

### Περιγραφή του προϊόντος:

Ο καθετήρας PICC Arrow με τεχνολογία Chlorag<sup>ard</sup> είναι ένας περιφερικά εισαγόμενος κεντρικός φλεβικός καθετήρας που κατασκευάζεται από ιατρικής διαβάθμισης ακτινοσκοπική πολυουρεθάνη. Έχει μη κωνικό σώμα με εύκαμπτο άκρο Blue FlexTip, σχεδιασμένο να είναι πιο μαλακό από το κομμένο άκρο. Έχει διαμορφωμένο περίγραμμα για μεγαλύτερη ευελιξία χειρισμών και ελαχιστοποίηση τραυματισμού του αγγείου. Το Blue FlexTip επιτρέπει επίσης να επιβεβαιωθεί οπτικά η ακεραιότητα του καθετήρα μετά την αφαίρεσή του. Οι καθετήρες διατίθενται με ωφέλιμο μήκος 40 έως 55 cm και ενδείκνυνται για έγχυση υπό πίεση.

Ο καθετήρας PICC Arrow με τεχνολογία Chlorag<sup>†</sup>ard υποβάλλεται σε μια διαδικασία επεξεργασίας του σώματος του καθετήρα και του ρύγχος του ομφαλού σύνδεσης με τη χρήση αντιμικροβιακής οξικής χλωρεξιδίνης, καθώς και εμποτισμού του εσωτερικού αυλού με χρήση ενός αντιμικροβιακού συνδυασμού οξικής χλωρεξιδίνης και βάσης χλωρεξιδίνης για το σώμα του καθετήρα, τον ομφαλό σύνδεσης, τη γραμμή ή τις γραμμές προέκτασης και τον ομφαλό ή τους ομφαλούς των γραμμών προέκτασης. Η μέγιστη συνολική ποσότητα χλωρεξιδίνης που εφαρμόζεται σε διάφορα μεγέθη French και μήκη καθετήρων μπορεί να φτάνει τα 20,5 mg.

Το κιτ του καθετήρα PICC Arrow με τεχνολογία Chlorag<sup>†</sup>ard περιλαμβάνει ουσιαστικά εργαλεία που απαιτούνται για:

- Προσπέλαση στο αγγειακό σύστημα του ασθενή
- Προαγωγή της συμμόρφωσης για τον περιορισμό των κινδύνων, με εργονομικό και ολοκληρωμένο σχεδιασμό
- Προστασία των ασθενών από πέντε αιτίες συστηματικών λοιμώξεων
- Περιορισμό των περιπτώσεων συσσώρευσης θρόμβων στην επιφάνεια του καθετήρα και αγγειακών αποφράξεων
- Συμμόρφωση με τις τρέχουσες τεκμηριωμένες οδηγίες για τον περιορισμό των μολύνσεων και την ασφάλεια

### Χαρακτηρισμός της χλωρεξιδίνης:

Η χλωρεξιδίνη χαρακτηρίζεται ως έχουσα ένα ευρύ φάσμα αντιμικροβιακής δράσης, στο οποίο συμπεριλαμβάνονται βακτηριοστατικά και βακτηριοκτόνα αποτελέσματα επί gram θετικών βακτηρίων, gram αρνητικών βακτηρίων και μυκήτων.<sup>3,4,6,10</sup> Η χλωρεξιδίνη έχει επίσης αποδειχθεί αποτελεσματική έναντι ιών με λιπίδια συστατικά στο καψίδιό τους ή με εξωτερικό φάκελο,<sup>1,2,12</sup> αλλά οι ιδιότητες αυτές δεν έχουν αξιολογηθεί σε αυτό το προϊόν. Η αντιθρομβογόνος δράση της τεχνολογίας Chlorag<sup>†</sup>ard σε καθετήρες PICC Arrow φαίνεται να είναι μια λειτουργία αναστολής της θρομβίνης από τη χλωρεξιδίνη, μέσω ενδογενών και κοινών οδών πήξης του αίματος, που προκαλεί καθυστέρηση της ηπκτικής αντίδρασης και της συσσώρευσης θρόμβων στην επιφάνεια του καθετήρα.

Κατά πόσο η χλωρεξιδίνη είναι βακτηριοστατική ή βακτηριοκτόνος εξαρτάται κατά πολύ από τη συγκέντρωση του παράγοντα, το pH του και την επιδεκτικότητα συγκεκριμένων οργανισμών. Ιδανική ευστάθεια της χλωρεξιδίνης (C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>) επιδεικνύεται σε επίπεδα pH μεταξύ 5,5 και 7,0, τα οποία είναι συμβατά με τα επίπεδα pH στις επιφάνειες και στους ιστούς του σώματος.<sup>3,13</sup>

Η χλωρεξιδίνη είναι κατιονική ένωση. Τα θετικά φορτισμένα μόρια της προσελκύνονται ισχυρά προς τα αρνητικά φορτία που υπάρχουν στις επιφάνειες των μικροβίων. Η εξωτερική μεμβράνη των gram αρνητικών βακτηρίων, το κυτταρικό τοίχωμα των gram θετικών βακτηρίων ή η κυτταροπλασματική μεμβράνη των ζυμομυκήτων εξασθενεί τότε λόγω της αυξημένης διαπερατότητας που προκαλείται από τη χλωρεξιδίνη που απορροφάται στην επιφάνεια των κυττάρων. Η χλωρεξιδίνη επιδεικνύει βακτηριοστατικά αποτελέσματα σε χαμηλές συγκεντρώσεις, λόγω της απελευθέρωσης από το κύτταρο ουσίων που χαρακτηρίζονται από χαμηλό μοριακό βάρος (όπως ιόντα φωσφόρου και καλίου). Η βλάβη αυτή είναι αρκετή για να αναστείλει τη λειτουργία των βακτηριακών κυττάρων. Η βακτηριοκτόνος δραστηριότητα της χλωρεξιδίνης υψίσταται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, προκαλώντας καθίζηση πρωτεϊνών και νουκλεϊκών οξέων.<sup>3</sup>

Η χλωρεξιδίνη απορροφάται περιορισμένα από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε ανθρώπους και ζώα, η μέση στάθμη πλάσματος εμφανίζει μέγιστη τιμή 0,206 μg/g στον άνθρωπο, 30 λεπτά μετά την κατάποση 300 mg χλωρεξιδίνης. Παρατηρήθηκε αποβολή κυρίως μέσω των κοπράνων (περίπου 90%), ενώ λιγότερο από 1% αποβλήθηκε με τα ούρα. Η χλωρεξιδίνη μεταβολίζεται κατά τον ίδιο τρόπο όπως και οι περισσότερες ξένες ουσίες. Κατά το μεγαλύτερο μέρος αποβάλλεται χωρίς να μεταβολισθεί.<sup>3</sup>

Προ-κλινικές μελέτες βιοσυμβατότητας υποστηρίζουν το συμπέρασμα ότι είναι αμελητέος ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών από τους αντιμικροβιακούς/ αντιθρομβογόνους καθετήρες PICC με τεχνολογία Chlorag<sup>†</sup>ard.

### Ενδείξεις χρήσης:

Ο καθετήρας PICC Arrow με τεχνολογία Chlorag<sup>†</sup>ard ενδείκνυται για βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη περιφερική πρόσβαση στο κεντρικό φλεβικό σύστημα για χορήγηση ενδοφλέβιας θεραπείας, δειγματοληψία αίματος, έγχυση και έγχυση σκιαγραφικού μέσου υπό πίεση, ενώ επιτρέπει την παρακολούθηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Η μέγιστη πίεση του εξοπλισμού υπό πίεση που θα χρησιμοποιηθεί με τον καθετήρα PICC Arrow με τεχνολογία Chlorag<sup>†</sup>ard δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2068,4 kPa. Ο μέγιστος ρυθμός ροής για έγχυση υπό πίεση κυμαίνεται από 4 ml/sec έως 6 ml/sec. Δείτε την ετικέτα του συγκεκριμένου προϊόντος για τον μέγιστο ρυθμό ροής για έγχυση υπό πίεση, για τον συγκεκριμένο αυλό που χρησιμοποιείται για έγχυση υπό πίεση. Η διαδικασία επεξεργασίας με την τεχνολογία Chlorag<sup>†</sup>ard στην εξωτερική επιφάνεια του σώματος του καθετήρα καθώς και στην όλη οδό υγρού του καθετήρα έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη μείωση του μικροβιακού αποικισμού και της συσσώρευσης θρόμβων στις επιφάνειες του καθετήρα. Η αντιμικροβιακή και

αντιθρομβογόνος αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μεθόδους δοκιμών *in vitro* και *in vivo* και μέχρι τώρα δεν έχει εξακριβωθεί κανένας συσχετισμός ανάμεσα σε αυτές τις μεθόδους δοκιμών και το κλινικό αποτέλεσμα. Δεν προορίζεται για χρήση ως θεραπεία υπαρχουσών λοιμώξεων ή φλεβικών θρομβώσεων.

### Αντενδείξεις:

Πρέπει να διενεργείται κλινική αξιολόγηση του ασθενή προκειμένου να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Ο καθετήρας PICC Arrow με τεχνολογία Chloragard αντενδείκνυται στις εξής περιπτώσεις:

- Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη χλωρεξιδίνη
- Παρουσία λοιμώξεων που σχετίζονται με τη συσκευή
- Παρουσία προηγούμενης / τρέχουσας θρόμβωσης στο αγγείο προορισμού ή κατά μήκος της οδού του καθετηριασμένου αγγείου.

### Προειδοποίηση:

Αφαιρέστε αμέσως τον καθετήρα εάν παρουσιαστούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετά από την τοποθέτηση του καθετήρα.

**ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητης αντίδρασης, πραγματοποιήστε δοκιμασίες ευαισθησίας για να επιβεβαιώσετε τυχόν αλλεργία στους αντιμικροβιακούς παράγοντες του καθετήρα.

Για πρόσθετες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις ανατρέξτε στις εσωκλειόμενες οδηγίες χρήσης (IFU) του προϊόντος.

### Δυναμικό υπερευαισθησίας:

Τα οφέλη της χρήσης αυτού του καθετήρα θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι οποιουδήποτε πιθανού κινδύνου. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας αποτελούν ένα ζήτημα κατά τη χρήση αντιμικροβιακών καθετήρων και μπορεί να είναι πολύ σοβαρές και ακόμη και απειλητικές για τη ζωή. Από την εισαγωγή των αντιμικροβιακών καθετήρων στην αγορά, υπάρχουν ορισμένες αναφορές εμφάνισης υπερευαισθησίας εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών. Η πιθανότητα υπερευαισθησίας έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται συχνότερα στην Ιαπωνία.

### Προ-κλινικές αξιολογήσεις:

Ο καθετήρας PICC Arrow με τεχνολογία Chloragard έχει επιδείξει σημαντική μείωση στο ποσοστό εποικισμού από gram θετικά και gram αρνητικά βακτήρια και ζυμομύκητες σε μελέτες *in vitro* και *in vivo* για περιόδους έως και 30 ημέρες για την εξωτερική επιφάνεια και σε μελέτες *in vitro* για περιόδους έως και 30 ημέρες για την οδό υγρού.<sup>10</sup> Επιπλέον, αυτός ο καθετήρας PICC έχει επίσης επιδείξει μείωση της συσσώρευσης θρόμβων στις επιφάνειες του καθετήρα για περιόδους έως και 30 ημέρες σε δοκιμές *in vivo*. *In vitro* δοκιμές έχουν δείξει μείωση της προκόλλησης αιμοπεταλίων στην επιφάνεια του καθετήρα και της απόφραξης του καθετήρα.<sup>10</sup>

Ανατρέξτε στις εσωκλειόμενες οδηγίες χρήσης (IFU) του προϊόντος για ειδικές ενδείξεις, τεχνική (ή τεχνικές) της διαδικασίας και δυναμικές επιπλοκές που σχετίζονται με τις διαδικασίες εισαγωγής καθετήρων PICC.

### Παραπομπές:

1. Bailey A and Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpes virus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):76–78.
2. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12%-chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874-876.
3. Denton GW. Chlorhexidine. Ch. 15 in: Block SS ed. *Disinfection, Sterilization and Preservation*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:321-336.
4. Ellepola ANB and Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis.* 2001;7(1):11-17.
5. Hoffer EK, Borsa J, Santulli P, Bloch R, Fontaine AB. Prospective randomized comparison of valved versus nonvalved peripherally inserted central vein catheters. *Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1393-1398.
6. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):383-385.
7. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257-266.
8. Safdar N and Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest.* 2005;128(2):489-495.
9. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. *Catheter-Related Infections*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1997:1-29.
10. Δοκιμές που διενεργήθηκαν από ανεξάρτητα εργαστήρια: δεδομένα σε αρχείο στην Arrow International.
11. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein, JI, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256(1):312-330.
12. Wilson CM, Gray G, Read JS, et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):138-143.
13. Xu QA, Zhang Y, Trissel LA, Gilbert DL. Adequacy of a New Chlorhexidine-Bearing Polyurethane Central Venous Catheter for Administration of 82 Selected Parenteral Drugs. *Ann Pharmacother.* 2000;34(10):1109-1116.



# Scheda informativa sulla tecnologia Chlorag<sup>+</sup>ard

ARROW® **it**

## Introduzione e razionale d'uso dei cateteri antimicrobici

L'infezione è la principale complicanza associata ai dispositivi intravascolari ed è urgente la necessità di sviluppare prodotti che contribuiscano a prevenire le complicanze e ad aumentare la sicurezza di pazienti e operatori. Il sistema NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance System) tiene traccia delle infezioni ematiche (BSI) associate ai dispositivi intravascolari centrali in pazienti adulti e pediatrici nelle unità di terapia intensiva di 300 ospedali partecipanti alla ricerca. Questo report funge da riferimento per altri ospedali che possono utilizzarlo per confrontare i propri tassi con quelli nazionali. Circa il 90% delle infezioni ematiche catetere-correlate (CRBSI) si verifica con dispositivi intravascolari centrali.<sup>7</sup> È stato riportato che la mortalità attribuibile alle CRBSI è compresa tra 4% e 20% con un conseguente prolungamento dell'ospedalizzazione (degenza media di 7 giorni) e maggiori costi per le strutture ospedaliere. I cateteri centrali a inserimento periferico (PICC) sono associati a percentuali di CRBSI analoghe a quelle dei cateteri venosi centrali (CVC), inseriti nella vena giugulare interna o nella succlavia (da 2 a 5 per 1000 giorni di cateterismo).<sup>8</sup>

Le cause di insorgenza delle infezioni da catetere vascolare sono numerose. L'inizio dell'infezione è associato alla colonizzazione del catetere da parte di microrganismi che penetrano seguendo uno dei due percorsi elencati di seguito o entrambi: 1) colonizzazione della superficie esterna del catetere o 2) colonizzazione della superficie interna del catetere. Tale colonizzazione può essere causata da una qualsiasi di cinque fonti: contaminazione ambientale, organismi cutanei, infezione del tratto sottocutaneo post-inserimento, contaminazione intraluminale o contaminazione ematogena.<sup>9</sup>

## Introduzione e razionale d'uso dei cateteri antitrombogenici

I tassi di trombosi venosa catetere-correlata clinicamente sintomatica e rilevabile associata a cateteri venosi centrali a inserimento periferico, variano da 3,4% a ben il 20%.<sup>11</sup> Tuttavia, quando vengono utilizzati metodi diagnostici (ultrasuoni, iniezioni di contrasto ecc.) per valutare trombosi venose asintomatiche, l'incidenza aumenta drasticamente fino a 58%.<sup>11</sup> Gli eventi occlusivi e/o trombotici di cateteri venosi centrali ad inserimento periferico, descritti come incapacità di eseguire l'infusione delle soluzioni o di prelevare sangue, hanno un'incidenza compresa tra 7% e 25%.<sup>5</sup>

I trombi catetere-correlati possono essere catalogati come intraluminari, con i coaguli che si formano all'interno del lume del catetere, o extraluminari, con i coaguli all'esterno del catetere e all'interno del vaso sanguigno (trombosi venosa). La formazione del coagulo nel lume del catetere può determinare la sua perdita di pervietà. Se non trattato, il coagulo extraluminale può causare l'occlusione completa del vaso sanguigno e può determinare una condizione clinica grave chiamata trombosi venosa profonda (DVT). L'introduzione di un catetere venoso nel flusso sanguigno scatena le risposte dell'ospite alla presenza di un corpo estraneo. Queste interazioni ospite/biomateriale si verificano sulla superficie esterna del catetere, sulla superficie interna della parete venosa e sulla superficie luminale del catetere. Le interazioni tra componenti ematici, principalmente proteine, piastrine e globuli bianchi, a contatto con il materiale del catetere si attuano in una sequenza di eventi. Entro alcuni secondi dall'esposizione del catetere al sangue, si verifica l'adsorbimento delle proteine e l'attivazione del complemento e dall'adesione dei leucociti in un arco di tempo variabile da minuti a ore. I batteri, le piastrine e i globuli bianchi aderiti risultano invischiati in strati di fibrina e formano una guaina sulla superficie del catetere.

## Descrizione del prodotto

Il PICC Arrow con tecnologia Chlorag<sup>+</sup>ard è un catetere venoso centrale ad inserimento periferico realizzato in poliuretano radiopaco di grado medicale. È dotato di un corpo non rastremato con Blue FlexTip, più morbida rispetto alle punte tagliate; la linea di contorno è concepita per migliorarne la manovrabilità e ridurre al minimo il trauma vascolare. La Blue FlexTip consente anche la conferma visiva dell'integrità del catetere in fase di rimozione. I cateteri sono disponibili in lunghezze utili di 40-55 cm e sono indicati per l'iniezione a pressione.

I PICC Arrow con tecnologia Chlorag<sup>+</sup>ard vengono sottoposti a un trattamento della superficie esterna a base di clorexidina acetato antimicrobica sul corpo del catetere e sulla parte anteriore del connettore di giunzione, inoltre il lume interno viene impregnato di una combinazione antimicrobica di clorexidina acetato e clorexidina base per il corpo del catetere, il connettore di giunzione, le prolunghie e relativi connettori. La quantità totale di clorexidina applicata a varie dimensioni in French e a varie lunghezze di cateteri potrebbe toccare il livello massimo di 20,5 mg.

Il kit del PICC Arrow con tecnologia Chlorag<sup>+</sup>ard include gli strumenti essenziali necessari per:

- Accedere al sistema vascolare dei pazienti

- Promuovere la compliance clinica per la riduzione del rischio con un design completo ed ergonomico
- Proteggere il paziente dalle cinque fonti di infezioni ematiche
- Ridurre i casi di accumulo di trombi sulla superficie del catetere e di occlusioni luminari
- Rispettare le attuali linee guida basate sull'evidenza per la riduzione delle infezioni e la sicurezza

## Caratterizzazione della clorexidina

La clorexidina è caratterizzata da un ampio spettro di attività antimicrobica, che include effetti batteriostatici e battericidi su batteri gram-positivi, batteri gram-negativi e funghi.<sup>3,4,6,10</sup> È stato inoltre dimostrato che la clorexidina è efficace contro i virus con un componente lipidico nel rivestimento o con involucro esterno,<sup>1,2,12</sup> ma queste proprietà non sono state valutate con questo prodotto. L'effetto antitrombogenico della tecnologia Chloragard sul PICC Arrow sembra essere una funzione dell'inibizione della trombina da parte della clorexidina lungo sentieri intrinseci e comuni di coagulazione del sangue, che causa una risposta di coagulazione ritardata e accumulo di trombi sulla superficie del catetere.

Se la clorexidina sia batteriostatica o battericida dipende in gran parte dalla concentrazione dell'agente e dalla suscettibilità degli organismi specifici. Un'ottima stabilità (C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>) è stata dimostrata tra livelli di pH di 5,5 e 7,0, che sono coerenti con i livelli di pH delle superfici e dei tessuti corporei.<sup>3,13</sup>

La clorexidina è un composto cationico. Le sue molecole con carica positiva sono fortemente attratte dalle cariche negative presenti sulle superfici microbiche. La membrana esterna dei batteri gram-negativi, la parete cellulare dei batteri gram-positivi o la membrana citoplasmatica dei lieviti vengono quindi indebolite dalla maggiore permeabilità causata dalla clorexidina adsorbita sulla superficie cellulare. La clorexidina mostra effetti batteriostatici a basse concentrazioni dovuti al rilascio di sostanze caratterizzate da basso peso molecolare (ovvero gli ioni di fosforo e potassio) dalla cellula. Questo danno è sufficiente a inibire la funzione della cellula batterica. L'attività battericida della clorexidina si esplica a concentrazioni più elevate causando la precipitazione delle proteine e degli acidi nucleici.<sup>3</sup>

La clorexidina è scarsamente adsorbita dal tratto gastrointestinale. In studi condotti sull'uomo e sugli animali, il livello medio del plasma ha registrato un picco di 0,206 µg/g nell'uomo entro 30 minuti dall'ingestione di 300 mg di clorexidina. L'escrezione si è verificata principalmente attraverso le feci (circa il 90%) e meno dell'1% è stato escreto nelle urine. La clorexidina viene metabolizzata come la maggior parte delle sostanze estranee. La maggior parte viene escreta senza essere metabolizzata.<sup>3</sup>

Gli studi sulla biocompatibilità preclinica supportano la conclusione che esista un rischio trascurabile di effetti avversi correlati all'uso di prodotti PICC antimicrobici/antitrombogenici con tecnologia Chloragard.

## Indicazioni per l'uso

Il PICC Arrow con tecnologia Chloragard è indicato per l'accesso periferico a breve o lungo termine al sistema venoso centrale per terapie endovenose, campionamento ematico, infusioni e iniezione a pressione di mezzo di contrasto, e consente il monitoraggio della pressione venosa centrale. La pressione massima del dispositivo di iniezione a pressione usato con il PICC Arrow con tecnologia Chloragard non deve superare i 2068,4 kPa. La portata massima dell'iniezione a pressione varia da 4 ml/sec a 6 ml/sec. Consultare le etichette e la documentazione specifica del prodotto per la portata massima dell'iniezione a pressione per il lume specifico utilizzato per l'iniezione a pressione. Il trattamento con tecnologia Chloragard sulla superficie esterna del corpo del catetere così come l'intero percorso fluido del catetere si sono dimostrati efficaci nel ridurre la colonizzazione microbica e l'accumulo di trombi sulle superfici del catetere. L'efficacia antimicrobica e quella antitrombogenica sono state valutate usando metodi di prova *in vitro* e *in vivo*; attualmente non è stata individuata alcuna correlazione tra questi metodi di prova e il risultato clinico. Non è destinata all'uso per il trattamento di infezioni esistenti o trombosi venose.

## Controindicazioni

Per garantire l'assenza di controindicazioni è necessario completare la valutazione clinica del paziente. Il PICC Arrow con tecnologia Chloragard è controindicato nei seguenti ambiti:

- Pazienti con ipersensibilità nota alla clorexidina
- Presenza di infezioni correlate al dispositivo
- Presenza di trombosi pregresse o in corso nel vaso prescelto o lungo il percorso del vaso cateterizzato.

## Avvertenza

**In caso di reazioni avverse dopo il posizionamento del catetere, rimuoverlo immediatamente.**

*NOTA – In caso di reazione avversa, eseguire i test di sensibilità per confermare un'eventuale allergia agli agenti antimicrobici del catetere.*

Fare riferimento alle istruzioni per l'uso allegate al prodotto per ulteriori avvertenze e precauzioni.

## Potenziale ipersensibilità

I vantaggi rappresentati dall'uso di questo catetere devono essere valutati a fronte dei possibili rischi. Le reazioni di ipersensibilità sono fattori di rischio per quanto riguarda i cateteri antimicrobici in quanto possono essere molto gravi e persino potenzialmente letali. Sin dall'introduzione sul mercato dei cateteri antimicrobici, sono stati segnalati casi di ipersensibilità al di fuori degli Stati Uniti. Le reazioni

di ipersensibilità sono state riferite più frequentemente in Giappone.

## Valutazioni pre-cliniche

Il PICC Arrow con tecnologia Chloragard ha dimostrato la riduzione della colonizzazione da parte di batteri gram-positivi e gram-negativi e del lievito in studi *in vitro* e *in vivo* fino a un massimo di 30 giorni per la superficie esterna e in studi *in vitro* fino a un massimo di 30 giorni per il percorso fluido.<sup>10</sup> Questo PICC ha inoltre dimostrato la riduzione dell'accumulo di trombi sulle superfici del catetere per un massimo di 30 giorni nelle prove *in vivo*. Le prove *in vitro* hanno mostrato una riduzione nell'adesione delle piastrine alla superficie del catetere e nell'occlusione del catetere.<sup>10</sup>

Per indicazioni specifiche, tecniche procedurali e complicanze potenziali associate alle procedure di inserimento del PICC consultare le Istruzioni per l'uso allegate al prodotto.

## Bibliografia

1. Bailey A and Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpes virus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):76-78.
2. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874-876.
3. Denton GW. Chlorhexidine. Ch. 15 in: Block SS ed. *Disinfection, Sterilization and Preservation*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:321-336.
4. Ellepola ANB and Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis.* 2001;7(1):11-17.
5. Hoffer EK, Borsa J, Santulli P, Bloch R, Fontaine AB. Prospective randomized comparison of valved versus nonvalved peripherally inserted central vein catheters. *Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1393-1398.
6. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):383-385.
7. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257-266.
8. Safdar N and Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest.* 2005;128(2):489-495.
9. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. *Catheter-Related Infections*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1997:1-29.
10. Prove eseguite da laboratori indipendenti: dati disponibili su file presso Arrow International.
11. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein, JI, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256(1):312-330.
12. Wilson CM, Gray G, Read JS, et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):138-143.
13. Xu QA, Zhang Y, Trissel LA, Gilbert DL. Adequacy of a New Chlorhexidine-Bearing Polyurethane Central Venous Catheter for Administration of 82 Selected Parenteral Drugs. *Ann Pharmacother.* 2000;34(10):1109-1116.





# ARROW<sup>no</sup>

## Teknologisk informasjon om Chlorag<sup>†</sup>ard

### Innledning og bakgrunn for antimikrobielle katetre:

Infeksjon er den ledende komplikasjonen forbundet med intravaskulært utstyr, og det er et stort behov for å utvikle produkter som kan bidra til å forhindre komplikasjoner og øke sikkerheten for pasienter og helsepersonell. National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) registrerer hyppigheten av sentralt venekateterrelaterte blodbancinfeksjoner (BSI) på voksen- og pediatri-intensivavdelinger på 300 deltakersykehus. Denne rapporten utgjør en målestokk for andre sykehus, ved sammenligning av egen hyppighet med den nasjonale. Ca. 90 % av kateterrelaterte blodbancinfeksjoner (CRBSI-er) oppstår i forbindelse med sentralvener.<sup>7</sup> Dødeligheten som kan knyttes til CRBSI har blitt rapportert å være mellom 4 % og 20 % med forlenget sykehusinnleggelse (gjennomsnittlig opphold på 7 dager) og økte sykehuskostnader. Perifert innsatte sentrale katetre (PICC) er forbundet med lignende forekomster av CRBSI-er som sentrale venekatetre (CVC), plassert i intern jugularis- eller subclavia-vene (2 til 5 per 1000 kateterdager).<sup>8</sup>

Vaskulære kateterinfeksjoner utvikles av mange årsaker. De starter når et kateter koloniseres av mikroorganismer som kommer inn gjennom én av to ruter, eller begge: 1) kolonisering av utsiden av kateteret, eller 2) kolonisering av innsiden av kateteret. Slik kolonisering kan komme fra en av fem kilder: miljøkontaminasjon, hudorganismer, infeksjon i subkutan kanal etter plassering, intraluminal kontaminasjon eller hematogen spredning.<sup>9</sup>

### Innledning og bakgrunn for antitrombotiske katetre:

Hyppigheten av klinisk symptomatisk og detekterbar kateterrelatert venetrombose forbundet med perifert innsatte sentrale venekatetre varierer fra 3,4 % til så høyt som 20 %.<sup>11</sup> Når det imidlertid brukes diagnostiske metoder (ultralyd, kontrastinjeksjon osv.) for å se etter asymptomatisk venetrombose, øker hyppigheten dramatisk til 58 %.<sup>11</sup> Okklusive og/eller trombotiske hendelser med perifert innsatte sentrale venekatetre, beskrevet som manglende evne til å infundere løsninger eller trekke blod, har en hyppighet på 7 til 25 %.<sup>5</sup>

Kateterrelatert trombose kan klassifiseres som enten intraluminal, med koagler på innsiden av kateterlumenet, eller ekstraluminal, med koagler på utsiden av kateteret og i blodkaret (venetrombose). Dannelse av koagler i kateterlumenet kan føre til tap av åpning. Hvis det ikke behandles, kan ekstraluminale koagler okkludere blodkaret

og føre til en alvorlig klinisk tilstand kalt dyp venetrombose (DVT). Innføringen av venekateteret i blodstrømmen utløser vertsresponser på tilstedeværelse av fremmedlegeme. Disse interaksjonene mellom vert og biomateriale oppstår på den utvendige overflaten av kateteret, på den innvendige overflaten av veneveggen og på den luminal overflaten av kateteret. Interaksjonene mellom blodkomponenter, hovedsakelig proteiner, blodplater og hvite blodlegemer i kontakt med katetermaterialet, skjer i en sekvens av hendelser. Proteinadsorpsjon og kontaktaktivering skjer innen sekunder etter kateterets eksponering for blodet, etterfulgt av blodplatefesting, komplementaktivering og leukocyttfesting minutter til timer senere. De festede bakteriene, blodplatinet og hvite blodlegemene (WBC) blir viklet inn i lag av fibrin og danner en hylse på utsiden av kateteret.

### Produktbeskrivelse:

Arrow PICC med Chlorag<sup>†</sup>ard-teknologi er et perifert innsatt sentralt venekateter produsert med røntgentett polyuretan av medisinsk kvalitet. Det har et ikke-konisk kateterstykke med en Blue FlexTip-spiss, utviklet for å være mykere enn en kuttesspiss. Det har en konturform som forbedrer manøvreringsevnen og minimerer kartraume. Den Blue FlexTip-spissen gir også visuell bekrefteelse på at kateteret er intakt ved fjerning. Katetrene er tilgjengelige i brukslengder på 40 til 55 cm og er indisert for trykkinjisering.

Arrow PICC med Chlorag<sup>†</sup>ard-teknologi er behandlet med en utvendig overflatebehandling hvor det brukes antimikrobielt klorheksidinacetat på kateterstykket og spissen på forbindelsesmuffen så vel som intern lumenimpregnering med bruk av en antimikrobiell kombinasjon av klorheksidinacetat og klorheksidinbase for kateterstykket, forbindelsesmuffen, forlengelseslangen(e) og forlengelseslangemuffen(e). En maksimal total mengde av klorheksidin-innhold påført ulike French-størrelser og lengder på katetre kan variere opptil 20,5 mg.

Arrow PICC med Chlorag<sup>†</sup>ard-teknologisetet inkluderer viktig verktøy som trengs for å:

- få tilgang til pasientens vaskulatur
- fremme compliance for å redusere risiko, med ergonomisk, gjennomført design
- beskytte pasienter mot fem kilder til blodstrøminfeksjoner
- redusere forekomster av trombeansamling og luminal okklusjoner
- overholde gjeldende bevisbaserte retningslinjer for reduksjon av infeksjon og sikkerhet

## Karakterisering av klorheksidin:

Klorheksidin karakteriseres som å ha et bredt spektrum av antimikrobiell aktivitet, inkludert bakteriestatiske og bakteriedrepende virkninger på gram-positive bakterier, gram-negative bakterier og sopper.<sup>3,4,6,10</sup> Klorheksidin har også vist seg å være effektiv mot virus med en lipidkomponent i belegget sitt eller med en ytre innkapsling,<sup>1,2,12</sup> men disse egenskapene har ikke blitt evaluert med dette produktet. Den antitrombotiske virkningen til Chloragård-teknologien på Arrow PICC er tilsynelatende et resultat av trombinhemming av klorheksidin via iboende og vanlige baner for blodkoagulasjon, noe som forsinker blodkoagulasjonsresponsen og trombeansamlingen på kateterets overflate.

Om klorheksidin er bakteriestatisk eller bakteriedrepende, avhenger for det meste av konsentrasjonen av agensen, dens pH og mottakeligheten til spesifikke organismer. Optimal stabilitet ( $C_{26}H_{38}Cl_2N_{10}O_4$ ) er demonstrert å være mellom pH-nivåer på 5,5 og 7,0, som samsvarer med pH-nivåer på kroppsoverflater og vev.<sup>3,13</sup>

Klorheksidin er en kationisk forbindelse. De positivt ladede molekylene er sterkt tiltrukket de negative ladningene som finnes på mikrobielle overflater. Den ytre membranen på gram-negative bakterier, celleveggen på gram-positive bakterier eller den cytoplasmiske membranen på gjærsopper blir deretter svekket gjennom økt permeabilitet som oppstår når klorheksidin adsorberes inn i celleoverflaten. Klorheksidin utviser bakteriestatiske virkninger ved lave konsentrasjoner gjennom å frigi stoffer med lav molekylvekt (dvs. fosfor- og kaliumioner) fra cellen. Denne skaden er nok til å hemme bakteriecellens funksjon. Den bakteriedrepende aktiviteten til klorheksidin skjer ved høyere konsentrasjoner gjennom utfelling av proteiner og nukleinsyrer.<sup>3</sup>

Klorheksidin absorberes dårlig fra mage-tarm-kanalen. I menneske- og dyrestudier er det gjennomsnittlige plasmanivået på topp ved 0,206 µg/g hos mennesker 30 minutter etter inntak av 300 mg av klorheksidin. Utskillelse oppstod primært gjennom avføring (ca 90 %), og mindre enn 1 % ble skilt ut i urin. Klorheksidin metaboliseres på samme måte som de fleste andre fremmedstoffer. Mesteparten blir utskilt uten å metaboliseres.<sup>3</sup>

Prekliniske biokompatibilitetsstudier støtter konklusjonen at det er en ubetydelig risiko for bivirkninger fra antimikrobielle/antitrombotiske PICC-produkter med Chloragård-teknologi.

## Indikasjoner for bruk:

Arrow PICC med Chloragård-teknologi er indisert ved korte eller lange perioder med perifer tilgang til det sentrale venesystemet for intravenøs behandling, blodprøvetaking, infusjon og trykkinjisering av kontrastmiddel, og tillater overvåking av sentralt venøst trykk. Det maksimale trykket i trykkinjiseringsutstyret som brukes med Arrow PICC med

Chloragård-teknologi, må ikke overskride 2068,4 kPa. Den maksimale flowhastigheten for trykkinjisering varierer fra 4 ml/sek til 6 ml/sek. Se den produktspesifikke merkingen for å finne den maksimale flowhastigheten for det spesifikke lumenet som brukes for trykkinjisering. Behandling med Chloragård-teknologi på kateterstykkets utvendige overflate så vel som hele vaskenbanen i kateteret har vist seg å være effektiv når det gjelder å redusere mikrobiell kolonisering og trombeansamling på kateterets overflater. Antimikrobiell og antitrombotisk effektivitet ble evaluert med *in vitro*- og *in vivo*-testmetoder, og ingen korrelasjon mellom disse testmetodene og det kliniske resultatet har til nå blitt fastsatt. Det er ikke beregnet for bruk til behandling av eksisterende infeksjoner eller venetrombose.

## Kontraindikasjoner:

Klinisk vurdering av pasienten må fullføres for å sikre at ingen kontraindikasjoner eksisterer. Arrow PICC med Chloragård-teknologi er kontraindisert på følgende områder:

- Pasienter med kjent hypersensitivitet overfor klorheksidin
- Ved tilstedeværelse av anordningsrelaterte infeksjoner
- Ved tilstedeværelse av tidligere eller nåværende trombose i målåret eller langs den kateteriserte karbanen.

## Advarsel:

**Fjern katetret umiddelbart dersom det oppstår uønskede reaksjoner etter plassering av katetret.**

**MERK: Utfør sensitivitetstesting for å bekrefte allergi overfor katetrets antimikrobielle midler dersom det oppstår uønskede reaksjoner.**

Se den medfølgende bruksanvisningen til produktet for ytterligere advarsler og forholdsregler.

## Potensial for hypersensitivitet:

Fordelene ved bruk av dette kateteret må veies opp mot mulige risikoer. Hypersensitivitetsreaksjoner er et problem med antimikrobielle katetre, og kan være svært alvorlige og til og med livstruende. Siden antimikrobielle katetre ble innført på markedet, har det vært rapporter om forekomst av hypersensitivitet utenfor USA. Dette potensialet for hypersensitivitet er rapportert å forekomme oftere i Japan.

## Prekliniske evalueringer:

Arrow PICC med Chloragård-teknologi har vist en reduksjon i kolonisering av gram-positive og gram-negative bakterier og gjærsopper i *in vitro*- og *in vivo*-studier i opptil 30 dager for utvendige overflater og i *in vitro*-studier i opptil 30 dager for vaskenbanen.<sup>10</sup> I tillegg har dette PICC-et også vist reduksjon i trombeansamling på kateteroverflater i opptil 30 dager i *in vivo*-testing. *In vitro*-testing har vist reduksjon i blodplatefesting på kateteroverflaten og kateterokklusjon.<sup>10</sup>

Se den medfølgende bruksanvisningen til produktet angående spesifikke indikasjoner, prosedyremessig(e) teknikk(er) og potensielle komplikasjoner forbundet med PICC-innføringsprosedyrer.

## Referanser:

1. Bailey A and Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpes virus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):76–78.
2. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874-876.
3. Denton GW. Chlorhexidine. Ch. 15 in: Block SS ed. Disinfection, Sterilization and Preservation, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:321-336.
4. Ellepola ANB and Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis.* 2001;7(1):11-17.
5. Hoffer EK, Borsa J, Santulli P, Bloch R, Fontaine AB. Prospective randomized comparison of valved versus nonvalved peripherally inserted central vein catheters. *Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1393-1398.
6. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):383-385.
7. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257-266.
8. Safdar N and Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest.* 2005;128(2):489-495.
9. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. Catheter-Related Infections. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1997:1-29.
10. Testing utført av uavhengige laboratorier: data arkivert hos Arrow International.
11. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein, JJ, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256(1):312-330.
12. Wilson CM, Gray G, Read JS, et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):138-143.
13. Xu QA, Zhang Y, Trissel LA, Gilbert DL. Adequacy of a New Chlorhexidine-Bearing Polyurethane Central Venous Catheter for Administration of 82 Selected Parenteral Drugs. *Ann Pharmacother.* 2000;34(10):1109-1116.

## Informacje o technologii Chloragard

### Informacje wstępne i uzasadnienie stosowania cewników przeciwbakteryjnych:

Zakażenia stanowią główne powikłania związane z urządzeniami wewnątrznaczyniowymi i istnieje silna potrzeba opracowania produktów, które pomogą zapobiec powikłaniom i zwiększyć bezpieczeństwo pacjentów i użytkowników. Amerykański Państwowy System Nadzoru Zakażeń Szpitalnych (National Nosocomial Infection Surveillance System, NNIS) śledzi częstość występowania zakażeń krwioobiegu (BSI) związanych z cewnikami do naczyń centralnych na oddziałach intensywnej opieki dla dorosłych i pediatrycznych w 300 szpitalach uczestniczących w obserwacji. Ten raport służy za odniesienie dla innych szpitali w zakresie porównania częstości występowania zakażeń w danym szpitalu z danymi krajowymi. Około 90% odcewnikowych zakażeń krwioobiegu (CRBSI) dotyczy cewników do naczyń centralnych.<sup>7</sup> Zgłaszana śmiertelność przypisywana zakażeniom CRBSI wynosi od 4% do 20% i powoduje wydłużenie pobytu w szpitalu (średnio 7 dni) oraz wyższe koszty opieki szpitalnej. Używanie cewników centralnych zakładanych przez żyły obwodowe (PICC) wiąże się z podobnym odsetkiem CRBSI, jak w przypadku centralnych cewników żylnych, zakładanych do żyły szyjnej lub podobojczykowej (od 2 do 5 na 1 000 cewniko-dni).<sup>8</sup>

Zakażenia cewników do naczyń krwionośnych występują z wielu powodów, lecz ich początkiem jest kolonizacja cewnika przez drobnoustroje chorobotwórcze wynikające jedną z dwóch dróg, lub oboma: 1) kolonizacja po zewnętrznej stronie cewnika lub 2) kolonizacja po wewnętrznej stronie cewnika. Kolonizację może powodować dowolny z pięciu czynników: skażenie środowiskowe, drobnoustroje obecne na skórze, skażenie podskórne wzdłuż powierzchni cewnika po jego założeniu, skażenie wewnątrzkanałowe lub przeniesienie zakażenia z krwią z odległej lokalizacji do cewnika.<sup>9</sup>

### Informacje wstępne i uzasadnienie stosowania cewników przeciwbakteryjnych:

Częstość występowania wykrywalnej odcewnikowej zakrzepicy żyłnej z objawami klinicznymi, związanej z założonymi obwodowo centralnymi cewnikami żylnymi wynosi od 3,4% do aż 20%.<sup>11</sup> Jednak podczas stosowania metod diagnostycznych (USG, wstrzyknięcie środka kontrastowego itp.) do oceny bezobjawowej zakrzepicy żyłnej, częstość występowania znacznie wzrasta maksymalnie do 58%.<sup>11</sup> Zdarzenia niedrożności i zakrzepowe powodowane przez zakładane obwodowo centralne cewniki żyłne, opisywane jako brak możliwości infuzji roztworów i pobierania krwi występują z częstością od 7 do 25%.<sup>5</sup>

Skrzepliny odcewnikowe można podzielić na wewnątrzkanałowe, ze skrzeplinami występującymi wewnątrz światła cewnika lub zewnątrzkanałowe ze skrzeplinami występującymi na zewnątrz cewnika i w naczyniu krwionośnym (zakrzepica żylna). Powstanie skrzepliny w kanale cewnika może powodować utratę jego drożności. Nieleczona, zewnątrzkanałowa skrzeplina może powodować całkowite zamknięcie naczynia krwionośnego i może prowadzić do ciężkiej choroby klinicznej zwanego zakrzepicą żył głębokich (DVT). Wprowadzenie cewnika żylnego do krwioobiegu uruchamia reakcje gospodarza na obecność ciała obcego. Takie interakcje gospodarza/biomateriału następują na wewnętrznej powierzchni cewnika, na wewnętrznej powierzchni ściany żyłnej oraz na powierzchni kanału cewnika. Interakcje składników krwi, głównie białek, płytek krwi i krwinek białych podczas kontaktu z materiałem cewnika następują jako sekwencja zdarzeń. W ciągu kilku sekund od ekspozycji cewnika na krew, następuje adsorpcja białek i aktywacja kontaktowa, a później adhezja płytek krwi, aktywacja układu dopełniacza i następnie, w ciągu od kilku minut do kilku godzin, adhezja leukocytów. Przylegające bakterie, płytki krwi i krwinki białe zostają wplecione do warstw fibryny tworzących powłokę na powierzchni cewnika.

### Opis produktu:

Nadający się do wstrzykiwania pod ciśnieniem cewnik centralny (PICC) Arrow z technologią Chloragard jest cewnikiem dożylnym wprowadzanym z dostępu obwodowego do ośrodkowego systemu żylnego, wyprodukowanym z giętkiego poliuretanu, widocznego w obrazie rtg, do zastosowań medycznych. Składa się z niezwiązanej trzonu z końcówką Blue FlexTip, bardziej miękką niż końcówka cięta. Profil cewnika ma na celu poprawienie manewrowalności i zmniejszenie do minimum urazów naczyń krwionośnych. Końcówka Blue FlexTip umożliwia również wizualne potwierdzenie, że cewnik został usunięty w całości. Cewniki są dostępne z długością roboczą od 40 do 55 cm i nadają się do wstrzykiwania pod ciśnieniem.

Cewnik PICC Arrow z technologią Chloragard jest wytwarzany z zewnętrzną powłoką wykorzystującą octan chlorheksydyny o działaniu przeciwbakteryjnym na korpusie cewnika i końcówce złączki oraz w wewnętrznym kanale, dodatkowo impregnowanym połączeniem octanu chlorheksydyny i zasady chlorheksydyny o działaniu przeciwbakteryjnym na trzonie cewnika, złączce, przewodach przedłużających oraz złączkach przewodów przedłużających. Maksymalna łączna ilość zastosowanej

chlorheksydyny w cewnikach o różnych rozmiarach F i o długości może wynosić do 20,5 mg.

Zestaw cewnika PICC Arrow z technologią Chloragard<sup>†</sup> zawiera podstawowe instrumentarium do:

- Dostęp do układu naczyniowego pacjenta
- Ergonomiczna, kompleksowa konstrukcja sprzyja przestrzeganiu instrukcji w celu ograniczenia ryzyka
- Chroni pacjentów przed pięcioma źródłami zakażeń krwiobiegu
- Zmniejsza częstość występowania kumulacji skrzeplin na powierzchni cewnika i przypadków zamknięcia światła cewnika
- Zgodny z aktualnymi wytycznymi opartymi na dowodach w zakresie ograniczenia liczby zakażeń i poprawienia bezpieczeństwa

### Charakterystyka chlorheksydyny:

Chlorheksydyna charakteryzuje się szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego, w tym działaniem bakteriostatycznym i bakteriobójczym na bakterie Gram-dodanie, Gram-ujemne i grzyby.<sup>3,4,6,10</sup> Ponadto wykazano skuteczność chlorheksydyny wobec wirusów z komponentami lipidowymi w powłoce lub otocze zewnętrznej,<sup>1,2,12</sup> jednak tych własności chlorheksydyny nie oceniano z wykorzystaniem tego produktu. Przeciwzakrzepowe działanie, zastosowanej technologii Chloragard<sup>†</sup> na cewnikach PICC, wydaje się wynikać z hamującego działania chlorheksydyny na powstawanie skrzeplin za pośrednictwem wewnętrznych i wspólnych szlaków krzepnięcia krwi, powodując opóźnienie reakcji krzepnięcia krwi i gromadzenia się skrzeplin na powierzchni cewnika.

Działanie bakteriostatyczne lub bakteriobójcze chlorheksydyny zależy w dużej mierze od jej stężenia oraz wrażliwości określonych drobnoustrojów chorobotwórczych. Wykazano, że chlorheksydyna (C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>) zachowuje optymalną stabilność w środowisku o odczynie pH od 5,5 do 7,0, zgodnym z odczynem powierzchni ciała i tkanek ludzkich.<sup>3,13</sup>

Chlorheksydyna jest związkiem kationowym. Jej cząsteczki z ładunkami dodatnimi są silnie przyciągane przez ładunki ujemne obecne na powierzchniach drobnoustrojów. Zwiększenie przepuszczalności powodowane przez chlorheksydynę, która jest adsorbowana na powierzchni komórki, powoduje w konsekwencji osłabienie błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych, ścian komórkowych bakterii Gram-dodatnich lub błony cytoplazmatycznej drożdży. Chlorheksydyna wykazuje działanie bakteriostatyczne w niskim stężeniu w związku z uwalnianiem z komórki substancji charakteryzujących się małą masą cząsteczkową (tj. jonów fosforu i potasu). Uszkodzenie to wystarcza do zahamowania funkcji komórek bakteryjnych. Działanie bakteriobójcze chlorheksydyny

występuje przy wyższych stężeniach, powodując wytrącanie białek i kwasów nukleinowych.<sup>3</sup>

Chlorheksydyna jest słabo wchłaniana z przewodu pokarmowego. W badaniach prowadzonych z udziałem ludzi i na zwierzętach, średnie stężenie w osoczu osiągało najwyższą wartość 0,206 µg/g u ludzi 30 minut po podaniu drogą doustną 300 mg chlorheksydyny. Wydalanie następowało głównie z kałem (około 90%) i jedynie 1% był wydalany z moczem. Chlorheksydyna jest metabolizowana w taki sam sposób, jak w większości innych substancji obcych. Większość dawki zostaje wydalona z organizmu w stanie niezmiennym.<sup>3</sup>

Przedkliniczne badania biogodności potwierdzają wniosek, że ryzyko działań niepożądanych powodowanych przez cewniki PICC z technologią przeciwbakteryjną i przeciwzakrzepową Chloragard<sup>†</sup> jest marginalne.

### Wskazania:

Nadający się do wstrzykiwania pod ciśnieniem cewnik PICC Arrow z technologią Chloragard<sup>†</sup> jest wskazany jest do użycia dla uzyskiwania krótko lub długoterminowego obwodowego dostępu do ośrodkowego systemu żylnego do celów leczenia dożylnego, pobierania próbek krwi, podawania infuzji oraz wstrzyknięć środka kontrastowego pod ciśnieniem i umożliwiania monitorowania ośrodkowego ciśnienia żylnego. Maksymalne ciśnienie stosowane przez iniektory używane z cewnikiem PICC Arrow z technologią Chloragard<sup>†</sup> nie może przekraczać 2068,4 kPa. Maksymalna szybkość przepływu wstrzyknięcia pod ciśnieniem wynosi od 4 ml/s do 6 ml/s. Maksymalną szybkość przepływu wstrzyknięcia pod ciśnieniem w przypadku określonego kanału używanego do wstrzyknięcia pod ciśnieniem podano w dokumentacji określonego produktu. Wykazano, że powłoka z technologią Chloragard<sup>†</sup> na zewnętrznej powierzchni korpusu cewnika, a także na całej drodze płynu w cewniku, skutecznie zmniejsza kolonizację bakterii i kumulację skrzeplin na powierzchni cewnika. Skuteczność działania przeciwbakteryjnego i przeciwzakrzepowego oceniano za pomocą badań *in vitro* i *in vivo* i obecnie nie stwierdzono korelacji między tymi metodami badań a wynikami klinicznymi. Produkt nie jest on przeznaczony do stosowania w leczeniu istniejących zakażeń lub zakrzepicy żylniej.

### Przeciwwskazania:

Konieczne jest przeprowadzenie klinicznej oceny pacjenta w celu upewnienia się, że nie ma przeciwwskazań. Stosowanie cewników PICC Arrow z technologią Chloragard<sup>†</sup> jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- U pacjentów ze znaną nadwrażliwością na chlorheksydynę
- W obecności zakażeń powodowanych przez zastosowane urządzenie
- W obecności wcześniejszej lub obecnej zakrzepicy w naczyniu planowanym do założenia cewnika lub wzdłuż drogi, którą cewnik ma przebyć w naczyniu.

### Ostrzeżenie:

W przypadku wystąpienia reakcji niepożądanych po założeniu cewnika, należy natychmiast usunąć cewnik.

**UWAGA:** W przypadku wystąpienia reakcji niepożądaney, należy wykonać próbę wrażliwości, aby potwierdzić uczulenie na środki przeciwbakteryjne znajdujące się na cewniku.

Dodatkowe ostrzeżenia i środki ostrożności podano w załączonej do produktu „Instrukcji użycia”.

### Możliwość wystąpienia nadwrażliwości:

Należy ocenić korzyści ze stosowania tego cewnika względem wszelkiego możliwego ryzyka związanego z jego stosowaniem. Reakcje nadwrażliwości są czynnikiem ryzyka w przypadku cewników przeciwbakteryjnych i mogą być bardzo poważne, a nawet zagrażać życiu. Od czasu wprowadzenia cewników przeciwbakteryjnych na rynek, poza Stanami Zjednoczonymi zgłaszano przypadki wystąpienia nadwrażliwości. Potencjalne przypadki nadwrażliwości zgłaszano częściej w Japonii.

### Oceny przedkliniczne:

Wykazano, że cewniki PICC Arrow z technologią Chloragard zmniejszają kolonizację przez bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemnych oraz drożdże w badaniach *in vitro* i *in vivo* do 30 dni na powierzchni zewnętrznej oraz w badaniach *in vitro* do 30 dni dla drogi płynu.<sup>10</sup> Ponadto cewniki PICC z technologią wykazują również zmniejszenie kumulacji skrzepliny na powierzchni cewników przez okres do 30 dni w badaniach *in vivo*. W badaniach *in vitro* wykazano zmniejszenie adhezji płytek krwi na powierzchni cewnika i zamknięcia cewnika.<sup>10</sup>

Szczegółowe wskazania, techniki zabiegu oraz potencjalne powikłania związane z zabiegami wprowadzania cewnika PICC do żył centralnych można znaleźć w załączonej do produktu „Instrukcji użycia”.

### Piśmiennictwo:

1. Bailey A and Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpes virus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):76–78.
2. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12%-chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874-876.

3. Denton GW. Chlorhexidine. Ch. 15 in: Block SS ed. *Disinfection, Sterilization and Preservation*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:321-336.
4. Ellepola ANB and Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis.* 2001;7(1):11-17.
5. Hoffer EK, Borsa J, Santulli P, Bloch R, Fontaine AB. Prospective randomized comparison of valved versus nonvalved peripherally inserted central vein catheters. *Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1393-1398.
6. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):383-385.
7. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257-266.
8. Safdar N and Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest.* 2005;128(2):489-495.
9. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. *Catheter-Related Infections*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1997:1-29.
10. Badania przeprowadzone przez niezależne laboratoria: dane w dokumentacji w firmie Arrow International.
11. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein, JJ, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256(1):312-330.
12. Wilson CM, Gray G, Read JS, et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):138-143.
13. Xu QA, Zhang Y, Trissel LA, Gilbert DL. Adequacy of a New Chlorhexidine-Bearing Polyurethane Central Venous Catheter for Administration of 82 Selected Parenteral Drugs. *Ann Pharmacother.* 2000;34(10):1109-1116.



# ARROW<sup>pt</sup>

## Informações da tecnologia Chlorag<sup>+</sup>ard

### Introdução e fundamentação para cateteres antimicrobianos:

A infecção é a principal complicação associada a dispositivos intravasculares, existindo uma grande necessidade de desenvolver produtos para ajudar a prevenir complicações e a aumentar a segurança dos doentes e fornecedores. O National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) controla as taxas de infecção da corrente sanguínea (BSI) associadas a linhas centrais em unidades de cuidados intensivos de adultos e pediatria de 300 hospitais participantes. Este relatório serve como uma referência para outros hospitais utilizarem na comparação das suas taxas com as taxas nacionais. Aproximadamente 90% das infecções da corrente sanguínea relacionadas com a utilização de cateteres (CRBSI) ocorrem com linhas centrais.<sup>7</sup> A mortalidade atribuível às CRBSI foi relatada como estando entre 4% e 20%, com hospitalização prolongada (média de 7 dias) e custos hospitalares acrescidos. Os cateteres centrais de inserção periférica estão associados a taxas de CRBSI semelhantes às dos cateteres venosos centrais, colocados nas veias jugular interna ou subclávia (2 a 5 por 1000 dias com cateter).<sup>8</sup>

As infecções por cateter vascular desenvolvem-se por várias razões. Começam quando um cateter é colonizado por microrganismos que entram através de uma de duas vias, ou de ambas: 1) colonização da superfície externa do cateter ou 2) colonização da superfície interna do cateter. Esta colonização pode ser causada por qualquer uma de cinco fontes: contaminação ambiental, organismos cutâneos, infecção do trajeto subcutâneo pós-colocação, contaminação intraluminal ou disseminação hematológica.<sup>9</sup>

### Introdução e fundamentação para cateteres antitrombogênicos:

As taxas de trombose venosa associadas a cateteres clinicamente sintomática e detetável com cateteres venosos centrais de inserção periférica variam de 3,4% até valores tão altos quanto 20%.<sup>11</sup> Porém, quando são utilizados métodos de diagnóstico (ecografia, injeção de contraste, etc.) para avaliar a trombose venosa assintomática, a incidência aumenta drasticamente para até 58%.<sup>11</sup> Os eventos oclusivos e/ou trombóticos de cateteres venosos centrais de inserção periférica, descritos como incapacidade para proceder à perfusão de soluções ou à coleta de sangue, têm uma incidência de 7% a 25%.<sup>5</sup>

Os trombos associados a cateteres podem ser diferenciados em intraluminais, em que ocorrem coágulos no interior do lúmen do cateter, ou extraluminais, em que os coágulos se

situam fora do cateter e dentro do vaso sanguíneo (trombose venosa). A formação de coágulo no lúmen do cateter pode levar à perda da permeabilidade. Se ficar sem tratamento, o coágulo extraluminal poderá levar à oclusão completa do vaso sanguíneo e uma condição clínica grave denominada trombose venosa profunda (TVP). A introdução de um cateter venoso na corrente sanguínea desencadeia respostas do hospedeiro à presença de um corpo estranho. Estas interações hospedeiro/biomaterial ocorrem na superfície externa do cateter, na superfície interna da parede venosa e na superfície luminal do cateter. As interações dos componentes sanguíneos, principalmente proteínas, plaquetas e glóbulos brancos em contacto com o material do cateter ocorrem numa sequência de eventos. Em alguns segundos de exposição do cateter ao sangue, ocorre a adsorção de proteínas e a ativação por contacto, seguida pela aderência plaquetária, ativação do complemento e aderência de leucócitos minutos a horas depois. As bactérias, plaquetas e glóbulos brancos (GB) aderentes ficam aprisionados nas camadas de fibrina e formam uma bainha na superfície do cateter.

### Descrição do produto:

O cateter central de inserção periférica Arrow com tecnologia Chlorag<sup>+</sup>ard é um cateter venoso central de inserção periférica fabricado com poliuretano radiopaco de grau médico. Tem um corpo de cateter não cônico com uma ponta Blue FlexTip, que é mais macia do que uma ponta cortada. Tem um desenho perfilado para melhorar a capacidade de manobra e minimizar o traumatismo vascular. A ponta Blue FlexTip também possibilita a confirmação visual de um cateter intacto após a remoção. Os cateteres estão disponíveis em comprimentos utilizáveis de 40 cm a 55 cm e estão indicados para a injeção pressurizada.

O cateter central de inserção periférica Arrow com tecnologia Chlorag<sup>+</sup>ard é sujeito a um processo de tratamento da superfície externa que utiliza acetato de cloro-hexidina antimicrobiana no corpo do cateter e na ponta do conector de articulação, para além de impregnação do lúmen interno utilizando uma combinação antimicrobiana de acetato de cloro-hexidina e base de cloro-hexidina para o corpo do cateter, conector de articulação, linha(s) de extensão e conector(es) da linha de extensão. A quantidade total máxima de cloro-hexidina aplicada a vários tamanhos French e comprimentos de cateteres podem variar até 20,5 mg.

O cateter central de inserção periférica Arrow com kit de tecnologia Chlorag<sup>+</sup>ard inclui ferramentas essenciais necessárias para:

- Aceder à vasculatura do doente
- Promover a distensibilidade para reduzir o risco com um desenho ergonómico e abrangente
- Proteger os doentes de cinco fontes de infeções da corrente sanguínea
- Reduzir as ocorrências de acumulação de trombos na superfície do cateter e oclusões luminais
- Cumprir orientações atuais baseadas em evidências para redução da infeção e segurança

### Caracterização da cloro-hexidina:

A cloro-hexidina caracteriza-se por ter um largo espectro de ação antimicrobiana, incluindo efeitos bacteriostáticos e bactericidas em bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos.<sup>3,4,6,10</sup> Foi igualmente demonstrado que a cloro-hexidina era eficaz contra vírus com um componente lipídico no revestimento ou com um invólucro externo,<sup>1,2,12</sup> estas propriedades não foram, contudo, avaliadas com este produto. O efeito antitrombogénico da tecnologia Chloragard no cateter central de inserção periférica Arrow parece ser uma função da inibição da trombina pela cloro-hexidina através de vias intrínsecas e comuns da coagulação sanguínea, originando um atraso na resposta da coagulação do sangue e na acumulação de trombos na superfície do cateter.

O facto de a cloro-hexidina ser bacteriostática ou bactericida depende largamente da concentração do agente, do seu pH e da suscetibilidade de organismos específicos. Foi demonstrado que a estabilidade ótima (C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>) se situa em níveis de pH entre 5,5 e 7,0, o que é consistente com os níveis de PH nas superfícies e tecidos corporais.<sup>3,13</sup>

A cloro-hexidina é um composto catiónico. As suas moléculas com carga positiva são fortemente atraídas para as cargas negativas presentes em superfícies microbianas. A membrana externa das bactérias Gram-negativas, parede celular de bactérias Gram-positivas ou membrana citoplasmática de leveduras fica, então, enfraquecida devido à permeabilidade aumentada causada pela adsorção da cloro-hexidina na superfície celular. A cloro-hexidina exibe efeitos bacteriostáticos em baixas concentrações devido à libertação de substâncias caracterizadas por baixos pesos moleculares (ou seja, íões de fósforo e potássio) pelas células. Estes danos são suficientes para inibir a função da célula bacteriana. A atividade bactericida a cloro-hexidina ocorre em concentrações mais elevadas, originando precipitação das proteínas e dos ácidos nucleicos.<sup>3</sup>

A cloro-hexidina é mal absorvida a partir do trato gastrointestinal. Em estudos realizados em humanos e animais, o nível plasmático médio atingiu um valor máximo de 0,206 µg/g em humanos 30 minutos após a ingestão de 300 mg de cloro-hexidina. A excreção ocorreu principalmente através das fezes (cerca de 90%), tendo menos de 1% sido excretado na urina. A cloro-hexidina é metabolizada da mesma forma que a maioria das outras

substâncias estranhas. A maioria será excretada sem ser metabolizada.<sup>3</sup>

Estudos de biocompatibilidade pré-clínica apoiam a conclusão de que o risco de efeitos adversos com origem nos cateteres centrais de inserção periférica antimicrobianos/antitrombogénicos com tecnologia Chloragard é negligenciável.

### Indicações de utilização:

O cateter central de inserção periférica Arrow com tecnologia Chloragard está indicado para acesso periférico, de curta ou longa duração, ao sistema venoso central para terapêutica intravenosa, colheita de amostras de sangue, perfusão e injeção pressurizada de meios de contraste, permitindo ainda a monitorização da pressão venosa central. A pressão máxima do equipamento de injeção pressurizada com o cateter central de inserção periférica Arrow com tecnologia Chloragard não pode exceder 2068,4 kPa. O débito máximo da injeção pressurizada varia de 4 ml/s a 6 ml/s. Consulte a documentação específica do produto para saber qual o débito máximo de injeção pressurizada para o lúmen específico que está a ser utilizado para a injeção pressurizada. Foi demonstrado que o tratamento com a tecnologia Chloragard na superfície externa do corpo do cateter, bem como em toda a via de fluido do cateter era eficaz na redução da colonização microbiana e da acumulação de trombos nas superfícies do cateter. A eficácia antimicrobiana e antitrombogénica foi avaliada utilizando métodos de teste *in vitro* e *in vivo*, não tendo até ao momento sido encontrada correlação entre estes métodos de testes e o resultado clínico. Não se destina a utilização para o tratamento de infeções existentes nem de trombose venosas.

### Contraindicações:

É necessário concluir a avaliação clínica do doente para garantir que não existem contraindicações. O cateter central de inserção periférica Arrow com tecnologia Chloragard está contraindicado nas seguintes áreas:

- Doentes com hipersensibilidade conhecida à cloro-hexidina
- Na presença de infeções relacionadas com o dispositivo
- Na presença de trombose anterior ou atual no vaso onde se pretende inserir o cateter ou no trajeto do vaso cateterizado.

### Advertência:

**Retire imediatamente o cateter caso ocorram reações adversas após a colocação do cateter.**

**NOTA:** Caso ocorram reações adversas, realize o teste de sensibilidade para confirmar alergia aos agentes antimicrobianos do cateter.

Consulte mais advertências e precauções nas instruções de utilização anexas.



## Potencial de hipersensibilidade:

Os benefícios da utilização deste cateter devem ser ponderados considerando os possíveis riscos. As reações de hipersensibilidade são uma preocupação associada aos cateteres antimicrobianos na medida em que podem ser graves e representar perigo de vida. Desde que os cateteres antimicrobianos foram introduzidos no mercado, tem havido relatos de ocorrências de hipersensibilidade fora dos EUA. Este potencial de hipersensibilidade foi descrito mais frequentemente no Japão.

## Avaliações pré-clínicas:

Foi demonstrado que o cateter central de inserção periférica Arrow com tecnologia Chloragard reduz a colonização por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e por leveduras em estudos *in vitro* e *in vivo* de até 30 dias para a superfície externa e em estudos *in vitro* durante até 30 dias para a via de fluido.<sup>10</sup> Além disso, foi demonstrado que este cateter central de inserção periférica reduz a acumulação de trombos nas superfícies do cateter durante até 30 dias em testes *in vivo*. Em testes *in vitro* foi demonstrada redução da aderência plaquetária à superfície do cateter e da oclusão do cateter.<sup>10</sup>

Consulte as instruções de utilização anexas para obter indicações específicas, técnica(s) cirúrgica(s) e potenciais complicações associadas a procedimentos de inserção de cateter central de inserção periférica.

## Bibliografia:

1. Bailey A and Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpes virus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):76–78.
2. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874-876.
3. Denton GW. Chlorhexidine. Ch. 15 in: Block SS ed. *Disinfection, Sterilization and Preservation*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:321-336.
4. Ellepola ANB and Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis.* 2001;7(1):11-17.
5. Hoffer EK, Borsa J, Santulli P, Bloch R, Fontaine AB. Prospective randomized comparison of valved versus nonvalved peripherally inserted central vein catheters. *Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1393-1398.
6. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):383-385.
7. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257-266.
8. Safdar N and Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest.* 2005;128(2):489-495.
9. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. *Catheter-Related Infections*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1997:1-29.
10. Testes realizados por laboratórios independentes: dados em arquivo na Arrow International.
11. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein, JI, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256(1):312-330.
12. Wilson CM, Gray G, Read JS, et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):138-143.
13. Xu QA, Zhang Y, Trissel LA, Gilbert DL. Adequacy of a New Chlorhexidine-Bearing Polyurethane Central Venous Catheter for Administration of 82 Selected Parenteral Drugs. *Ann Pharmacother.* 2000;34(10):1109-1116.



# ARROW<sup>ro</sup>

## Informații despre tehnologia Chloragard<sup>+</sup>

### Introducere și raționament pentru cateterele antimicrobiene:

Infecțiile reprezintă principala complicație asociată cu dispozitivele intravasculare și este foarte necesară dezvoltarea unor produse care să ajute la prevenirea complicațiilor și la creșterea siguranței pentru pacienți și furnizori. National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS - Sistemul Național de Monitorizare a Infecțiilor Nosocomiale) urmărește ratele infecțiilor de circulație sanguină (ICS) asociate cu liniile centrale în unitățile de terapie intensivă pentru adulți și de pediatrie din cadrul a 300 de spitale participante. Acest raport servește ca indice de referință pe care alte spitale îl pot utiliza în compararea ratelor lor cu ratele la nivel național. Aproximativ 90% din infecțiile de circulație sanguină asociate cu cateterele (ICSAC) sunt cauzate de liniile centrale.<sup>7</sup> Rata de mortalitate raportată atribuibilă ICSAC este între 4 și 20%, având ca rezultat spitalizarea îndelungată (cu durata medie de 7 zile) și costurile mari ale serviciilor medicale. Cateterele centrale introduse periferic (CCIP) sunt asociate cu rate ale ICSAC similare cu cele ale cateteleror venoase centrale (CVC) amplasate în vena jugulară internă sau vena subclaviculară (2 până la 5 la fiecare 1.000 de zile cu cateter implantat).<sup>8</sup>

Infecțiile asociate cateteleror vasculare apar din mai multe motive. Acestea debutează atunci când cateterul este colonizat de microorganisme care pătrund prin una sau ambele căi descrise mai jos: 1) colonizarea suprafeței externe a cateterului sau 2) colonizarea suprafeței interne a cateterului. Această colonizare poate fi cauzată de oricare dintre următorii cinci factori: contaminarea din mediul înconjurător, organisme care trăiesc pe suprafața pielii, infecția căii subcutanate post-implant, contaminarea intraluminală sau diseminarea hematogenă.<sup>9</sup>

### Introducere și raționament pentru cateterele antitrombotice:

Ratele trombozei venoase de cateter, simptomatică din punct de vedere clinic și detectabilă, asociată cu cateterele venoase centrale introduse periferic, sunt cuprinse în intervalul 3,4-20%.<sup>11</sup> Totuși, atunci când se utilizează metode de diagnosticare (ultrasunete, injectare de medii de contrast etc.) pentru evaluarea trombozei venoase asimptomatice, incidența crește dramatic până la 58%.<sup>11</sup> Evenimentele ocluzive și/sau trombotice asociate cateteleror venoase centrale introduse periferic, caracterizate prin imposibilitatea de perfuzare a soluțiilor sau de prelevare a sângelui, au o incidență cuprinsă între 7 și 25%.<sup>5</sup>

Trombii asociați cateteleror pot fi de două tipuri: intraluminali, cu formare de cheaguri în lumenul cateterului, sau extraluminali, cu formare de cheaguri în afara cateterului și în interiorul vasului sanguin (tromboză venoasă). Formarea cheagurilor în lumenul cateterului poate duce la pierderea permeabilității acestuia. Dacă sunt lăsate netratate, cheagurile extraluminali pot cauza ocluzia completă a vasului sanguin și pot provoca o afecțiune clinică gravă numită tromboză venoasă profundă (TVP). Introducerea unui cateter venos în circulația sanguină declanșează răspunsuri ale gazdei la prezența unui corp străin. Aceste interacțiuni între gazdă și biomateriale au loc la suprafața externă a cateterului, suprafața internă a peretelui venos și suprafața luminală a cateterului. Interacțiunile componentelor sângelui, în principal proteine, trombocite și leucocite, și materialul din care este confecționat cateterul au loc sub forma unei serii de evenimente. În câteva secunde de la contactul cateterului cu sângele, au loc adsorbția proteinelor și activarea contactului, urmate de aderarea trombocitelor, activarea sistemului complementar și aderarea leucocitelor cu câteva minute până la câteva ore mai târziu. Bacteriile, trombocitele și leucocitele aderate se întrepătrund cu straturile de fibrină, formând o rețea la suprafața cateterului.

### Descrierea produsului:

CCIP Arrow cu tehnologia Chloragard<sup>+</sup> este un cateter venos central introdus periferic fabricat din poliuretan de uz medical, radioopac. Acesta are un corp cu vârful Blue FlexTip, non-conic, conceput pentru a fi mai moale decât un vârful tăiat. Cateterul are o formă care îmbunătățește manevrabilitatea și minimizează apariția de leziuni vasculare. Vârful Blue FlexTip asigură, de asemenea, confirmarea vizuală a integrității cateterului la scoaterea acestuia. Cateterele sunt disponibile cu lungimi utile cuprinse între 40 și 55 cm și sunt recomandate pentru injectarea sub presiune.

CCIP Arrow cu tehnologia Chloragard<sup>+</sup> este un cateter cu un tratament al suprafeței externe care utilizează agent antimicrobian acetat de clorhexidină pe corpul cateterului și conul amboului de racordare, plus o impregnare a lumenului interior cu o combinație antimicrobiană de acetat de clorhexidină și bază de clorhexidină pentru corpul cateterului, amboul de racordare, liniile de extensie și ambourile liniilor de extensie. Cantitatea totală maximă de clorhexidină aplicată pe cateterele de diferite dimensiuni pe scara French și cu diferite lungimi este de cel mult 20,5 mg.

Trusa CCIP Arrow cu tehnologia Chloragard<sup>+</sup> conține instrumente esențiale necesare pentru:

- Accesul la sistemul vascular al pacientului

- Asigurarea conformației clinice pentru diminuarea riscurilor, printr-un design ergonomic și complex
- Protejarea pacienților împotriva celor cinci surse de infecții de circulație sanguină
- Scăderea numărului de cazuri de acumulare de trombi la suprafața cateterului și de ocluzii luminale
- Respectarea ghidurilor actuale bazate pe rezultate pentru siguranță și scăderea riscului de infecție

## Caracterizarea clorhexidinei:

Clorhexidina este caracterizată ca având un spectru larg de activitate antimicrobiană, inclusiv efecte bacteriostatice și bactericide asupra bacteriilor gram pozitive, bacteriilor gram negative și fungilor.<sup>3,4,6,10</sup> De asemenea, s-a demonstrat că clorhexidina este eficientă împotriva virușilor cu componente lipidice în membrană sau cu înveliș extern,<sup>1,2,12</sup> dar aceste proprietăți nu au fost evaluate în cazul acestui produs. Efectul anti-trombogenic al CCIP Arrow cu tehnologia Chloragard pare a fi o funcție a inhibării trombinei prin clorhexidină pe căile intrinsecă și extrinsecă ale coagularii, care provoacă un răspuns de coagulare întârziat și acumularea întârziată de trombi la suprafața cateterului.

Efectul bacteriostatic sau bactericid al clorhexidinei depinde în mare parte de concentrația agentului, de pH-ul acestuia și de susceptibilitatea organismelor respective. Clorhexidina ( $C_{26}H_{38}Cl_2N_{10}O_4$ ) a demonstrat o stabilitate optimă la niveluri ale pH-ului cuprinse între 5,5, și 7,0, compatibile cu nivelurile pH-ului suprafețelor și țesuturilor corpului uman.<sup>3,13</sup>

Clorhexidina este un compus cationic. Moleculele sale încărcate pozitiv sunt puternic atrase de sarcinile negative prezente pe suprafețele microbiene. Membrana externă a bacteriilor gram negative, peretele celular al bacteriilor gram pozitive sau membrana citoplasmatică a drojdiilor slăbește din cauza creșterii permeabilității determinate de adsorbția clorhexidinei prin suprafața celulară. Clorhexidina manifestă efecte bacteriostatice la concentrații scăzute datorită eliberării substanțelor caracterizate prin greutatea moleculară mică (adică, ioni de fosfor și de potasiu) din celulă. Această acțiune este suficientă pentru a inhiba funcția celulei bacteriene. Activitatea bactericidă a clorhexidinei se manifestă la concentrații ridicate, determinând precipitarea proteinelor și acizilor nucleici.<sup>3</sup>

Clorhexidina este absorbită insuficient la nivelul tractului gastrointestinal. În studiile la oameni și animale, valoarea plasmatică medie a fost de maximum 0,206 μg/g la oameni la 30 de minute după ingerarea unei doze de 300 mg de clorhexidină. Excreția s-a produs în principal prin materiile fecale (aproximativ 90%) și mai puțin de 1% a fost excretat în urină. Clorhexidina este metabolizată în același fel ca majoritatea celorlalte substanțe străine. Cele mai multe sunt excretate fără a fi metabolizate.<sup>3</sup>

Studiile preclinice privind biocompatibilitatea sprijină concluzia că există un risc neglijabil de efecte adverse ale produselor CCIP antimicrobiene/antitrombogenice cu tehnologia Chloragard.

## Indicații de utilizare:

CCIP Arrow cu tehnologia Chloragard este indicat pentru accesul periferic de scurtă sau lungă durată în sistemul venos central pentru terapie intravenoasă, recoltare de sânge, perfuzie, injectare sub presiune de medii de contrast, și permite monitorizarea presiunii venoase centrale. Presiunea maximă a echipamentului de injectare sub presiune utilizat cu CCIP Arrow cu tehnologia Chloragard nu va depăși 2068,4 kPa. Debitul maxim pentru injectarea sub presiune variază între 4 ml/sec și 6 ml/sec. Consultați etichetarea specifică a produsului pentru debitul maxim al injectării sub presiune pentru lumenul specific utilizat în scopul injectării sub presiune. S-a demonstrat că tratamentul prin tehnologia Chloragard al suprafeței externe a corpului cateterului și a întregii linii de perfuzare a cateterului este eficient în diminuarea colonizării microbiene și a acumulărilor de trombi la suprafața cateterului. Eficiența antimicrobiană și anti-trombogenică a fost evaluată folosind două metode de testare *in vitro* și *in vivo* și între aceste metode de testare și rezultatul clinic nu s-a descoperit nicio legătură. Această tehnologie nu este destinată tratării infecțiilor sau trombozei venoase existente.

## Contraindicații:

Evaluarea clinică a pacientului trebuie efectuată pentru a asigura că nu există contraindicații. CCIP Arrow cu tehnologia Chloragard este contraindicat în următoarele situații:

- Pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la clorhexidină
- În prezența unor infecții asociate unor dispozitive
- În prezența unei tromboze anterioare sau existente a vasului țintă sau la nivelul vasului cateterizat.

## Avertisment:

**Scoateți cateterul imediat în caz de apariție a reacțiilor adverse după amplasarea acestuia.**

**OBSERVAȚIE:** În caz de reacții adverse, efectuați teste de sensibilitate pentru a confirma alergia la agenții antimicrobieni ai cateterului.

Consultați Instrucțiunile de utilizare anexate ale produsului pentru avertismente și precauții suplimentare.

## Potențial de hipersensibilitate:

Beneficiile utilizării acestui cateter trebuie comparate cu orice riscuri posibile. Reacțiile de hipersensibilitate reprezintă un motiv de preocupare în cazul cateterelor antimicrobiene, putând fi foarte severe și chiar amenințătoare de viață. De la introducerea pe piață a cateterelor antimicrobiene, s-au raportat cazuri de apariție a hipersensibilității în afara

Statelor Unite. Aceste reacții potențiale de hipersensibilitate au fost raportate mai frecvent în Japonia.

### Evaluări preclinice:

CCIP Arrow cu tehnologia Chloragard a demonstrat diminuarea colonizării bacteriilor gram pozitive și gram negative și a drojdiilor în studii *in vitro* și *in vivo* cu durata de maximum 30 de zile pe suprafețe externe și în studii *in vitro* cu durata de maximum 30 de zile pe linii de perfuzare.<sup>10</sup> În plus, acest CCIP a demonstrat și diminuarea acumulării de trombi pe suprafețele cateterului în cadrul testelor *in vivo* cu durata de maximum 30 de zile. Testele *in vitro* au arătat o scădere a aderenței trombocitelor la suprafața cateterului și diminuarea ocluziei cateterului.<sup>10</sup>

Consultați instrucțiunile de utilizare anexate ale produsului pentru indicații specifice, tehnici procedurale și complicațiile potențiale asociate cu procedurile de introducere a CCIP.

### Referințe:

1. Bailey A and Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpes virus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):76–78.
2. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12%-chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874-876.
3. Denton GW. Chlorhexidine. Ch. 15 in: Block SS ed. *Disinfection, Sterilization and Preservation*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:321-336.
4. Ellepola ANB and Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis.* 2001;7(1):11-17.
5. Hoffer EK, Borsa J, Santulli P, Bloch R, Fontaine AB. Prospective randomized comparison of valved versus

nonvalved peripherally inserted central vein catheters. *Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1393-1398.

6. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):383-385.
7. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257-266.
8. Safdar N and Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest.* 2005;128(2):489-495.
9. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. *Catheter-Related Infections*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1997:1-29.
10. Teste efectuate de laboratoare independente: date din arhivele Arrow International.
11. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein, JI, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256(1):312-330.
12. Wilson CM, Gray G, Read JS, et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):138-143.
13. Xu QA, Zhang Y, Trissel LA, Gilbert DL. Adequacy of a New Chlorhexidine-Bearing Polyurethane Central Venous Catheter for Administration of 82 Selected Parenteral Drugs. *Ann Pharmacother.* 2000;34(10):1109-1116.



## Сведения о технологии Chloragard

### Введение и обоснование разработки антимикробных катетеров

Инфекция является наиболее распространенным осложнением, связанным с внутрисосудистыми устройствами, и существует настоятельная необходимость разработки изделий, способствующих предотвращению осложнений и повышающих безопасность пациентов и медицинских работников. Национальной системой США по мониторингу внутрибольничных инфекций (National Nosocomial Infection Surveillance System, NNIS) отслеживается частота случаев инфекции кровотока, связанных с центральными катетерами, во взрослых и педиатрических отделениях интенсивной терапии 300 участвующих в оценке больниц. Этот отчет служит ориентиром для других больниц при сравнении их статистики с общенациональной. Приблизительно 90 % связанных с катетерами случаев инфекции кровотока происходят при использовании центральных катетеров.<sup>7</sup> По сообщениям, связанная с этими случаями смертность составляет от 4 до 20 %. Кроме того, увеличиваются продолжительность пребывания пациента в больнице (в среднем 7 дней) и медицинские затраты. Частота инфекции кровотока, связанной с центральными венозными катетерами, вводимыми через периферические вены (PICC), подобна частоте инфекции кровотока, связанной с центральными венозными катетерами, вводимыми во внутреннюю яремную или подключичную вены (от 2 до 5 случаев на 1000 катетер-дней).<sup>8</sup>

Инфекция, связанная с внутрисосудистыми катетерами, развивается по многим причинам. Инфекция возникает при колонизации катетера микроорганизмами, попадающими в катетер одним или обоими возможными путями: 1) колонизации наружной поверхности катетера или 2) колонизации внутренней поверхности катетера. Колонизация может вызываться одним из пяти источников: загрязнением окружающей среды, микроорганизмами кожи, инфекцией подкожного канала после введения катетера, внутрисосудистым загрязнением или гематогенной диссеминацией.<sup>9</sup>

### Введение и обоснование разработки антитромбогенных катетеров

Частота возникновения клинически симптоматического и выявляемого тромбоза вен,

связанного с центральными венозными катетерами, вводимыми через периферические вены, составляет от 3,4 % до 20 % (высокая величина).<sup>11</sup> Тем не менее, при использовании диагностических методов (ультразвука, введения контрастной среды, и пр.) для выявления асимптоматического тромбоза вен, частота его возникновения резко возрастает до 58 %.<sup>11</sup> Частота возникновения окклюзии и (или) тромботических явлений (т.е. невозможности инфузии растворов или аспирации крови), связанных с центральными венозными катетерами, вводимыми через периферические вены, составляет от 7 до 25 %.<sup>5</sup>

Связанные с катетером тромбы бывают как внутрисосудистыми, если тромбы образуются в просвете катетера, так и внепросветными, когда тромбы образуются за пределами катетера в кровеносном сосуде (тромбоз вены). Образование тромба в просвете катетера может привести к нарушению его проходимости. Внепросветный тромб при отсутствии лечения может привести к полной окклюзии кровеносного сосуда и развитию тяжелого клинического заболевания, называемого тромбозом глубоких вен. Введение венозного катетера в кровоток вызывает реакцию организма на постороннее тело. Это взаимодействие организма и биоматериалов с катетером происходит на внешней поверхности катетера, внутренней стенке вены и поверхности просвета катетера. Взаимодействие компонентов крови, главным образом белков, тромбоцитов и белых кровяных телец, при контакте с материалом катетера включает ряд последовательных явлений. В течение нескольких секунд после контакта катетера с кровью происходит адсорбция белка и активация свертывания крови, за которыми, в течение от нескольких минут до нескольких часов, следуют прикрепление тромбоцитов, активация комплемента и прикрепления лейкоцитов. Прикрепившиеся бактерии, тромбоциты и белые кровяные тельца встраиваются в слои фибрина, образуя оболочку на поверхности катетера.

### Описание изделия

Катетер Arrow PICC с использованием технологии Chloragard представляет собой центральный венозный катетер, вводимый через периферические вены, изготовленный из медицинского рентгеноконтрастного полиуретана. Трубка катетера не сужается и снабжена кончиком Blue

FlexTip, который мягче, чем кончик отрезанного под прямым углом катетера. Контурная конструкция кончика призвана улучшить маневренность и свести к минимуму травмирование сосуда. Кончик Blue FlexTip также позволяет визуально убедиться в целостности катетера при его извлечении. Катетеры выпускаются полезной длиной от 40 до 55 см и показаны для введения веществ под давлением.

Катетеры Arrow PICC с использованием технологии Chloragard снабжены антимикробным покрытием из хлоргексидина ацетата на внешней поверхности трубки катетера и передней части соединительной втулки, а внутренний просвет трубки катетера, соединительной втулки, удлинительной(-ых) линии(-ий) и втулки(-ок) удлинительной(-ых) линии(-ий) пропитан антимикробным сочетанием хлоргексидина ацетата и хлоргексидина основания. Общее максимальное количество хлоргексидина на катетерах различного диаметра Fr и различной длины достигает 20,5 мг.

Комплект катетера Arrow PICC с использованием технологии Chloragard содержит основные инструменты, необходимые для:

- обеспечения доступа в сосудистую систему пациента
- обеспечения соответствия требованиям по снижению риска благодаря эргономичной комплексной конструкции
- защиты пациента от пяти источников инфекции кровотока
- сокращения количества случаев образования тромба на поверхности катетера и окклюзии просвета катетера
- соответствия текущим основанным на фактах рекомендациям по снижению инфекции и повышению безопасности

## Характеристики хлоргексидина

Хлоргексидин характеризуется широким спектром антимикробной активности, включая бактериостатическое и бактерицидное воздействие на грам-положительные бактерии, грам-отрицательные бактерии и грибки.<sup>3,4,6,10</sup> Также была показана эффективность хлоргексидина в отношении вирусов с липидным компонентом оболочки или с наружной оболочкой,<sup>1,2,12</sup> однако оценка этих свойств в связи с настоящим изделием не проводилась. Антитромбогенное воздействие катетеров Arrow PICC с использованием технологии Chloragard является, по-видимому, следствием подавления функции тромбина хлоргексидином в различных внутренних и общих путях активации свертывания крови, благодаря чему реакция тромбообразования и процесс образования тромба на поверхности катетера отдаляются во времени.

Оказывает ли хлоргексидин бактериостатическое или бактерицидное воздействие, зависит главным образом от концентрации средства, его pH и чувствительности тех или иных микроорганизмов. Оптимальная стабильность хлоргексидина (C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>) показана при уровнях pH от 5,5 до 7,0, характерных для поверхностей и тканей тела.<sup>3,13</sup>

Хлоргексидин является катионным соединением. Его молекулы с положительным зарядом сильно притягиваются к отрицательным зарядам, присутствующим на поверхностях микроорганизмов. Затем внешняя мембрана грам-отрицательных бактерий, стенка клетки грам-положительных бактерий или цитоплазматическая мембрана дрожжей ослабевает и ее проницаемость возрастает вследствие адсорбции хлоргексидина на поверхности клетки. При низкой концентрации хлоргексидин обладает бактериостатическим действием благодаря потере клеткой веществ с низким молекулярным весом (а именно, ионов фосфора и калия). Этого достаточно для подавления функции бактериальной клетки. Бактерицидное действие хлоргексидина проявляется при высокой концентрации, вызывающей осаждение белков и нуклеиновых кислот.<sup>3</sup>

Хлоргексидин плохо всасывается желудочно-кишечным трактом. Исследования на людях и животных показали, что максимальный уровень содержания хлоргексидина в плазме крови составил 0,206 мкг/г и был достигнут через 30 минут после принятия 300 мг хлоргексидина. Хлоргексидин выводился из организма главным образом с калом (примерно 90 %), и менее 1 % выводилось с мочой. Метаболизм хлоргексидина не отличается от метаболизма большинства посторонних веществ. Большая часть хлоргексидина выводится, не усваиваясь организмом.<sup>3</sup>

Доклинические исследования биосовместимости подтверждают вывод о том, что риском нежелательного воздействия антимикробных/антитромбогенных катетеров PICC с использованием технологии Chloragard можно пренебречь.

## Показания к применению

Катетер Arrow PICC с использованием технологии Chloragard показан для кратковременного или долгосрочного периферического доступа к центральной венозной системе при внутривенной терапии, заборе крови, вливании, автоматической инъекции контрастной среды, а также позволяет проводить мониторинг центрального венозного давления. Максимальное давление автоматического инъектора, используемого с катетером Arrow PICC с использованием технологии Chloragard, не должно

превышать 2068,4 кПа. Диапазон максимальной скорости потока при инъекции веществ под давлением составляет от 4 до 6 мл/с. Значения максимальной скорости потока при инъекции веществ под давлением для того или иного просвета, используемого для инъекции веществ под давлением, см. в маркировке каждого отдельного изделия. Показано, что использование покрытия по технологии Chloragard на наружной поверхности трубки катетера, а также на протяжении всего пути протекания жидкости через катетер эффективно сокращает колонизацию микроорганизмами и образование тромба на поверхности катетера. Антимикробная и антитромбогенная эффективность катетера оценивались с использованием методик *in vitro* и *in vivo*, и никакой корреляции между этими методами испытаний и клиническими результатами в настоящее время не установлено. Он не предназначен для лечения существующей инфекции или тромбоза вен.

## Противопоказания

Для исключения наличия противопоказаний необходимо выполнить клиническое обследование пациента. Катетер Arrow PICC с использованием технологии Chloragard противопоказан в следующих случаях:

- у пациентов с известной гиперчувствительностью к хлоргексидину
- при наличии связанной с устройством инфекции
- при наличии ранее существовавшего или текущего тромбоза целевого сосуда или на пути проведения катетера в целевой сосуд.

## Предупреждение

При развитии нежелательных реакций после установки катетер следует немедленно извлечь.

**ПРИМЕЧАНИЕ.** При развитии нежелательной реакции выполните тест на гиперчувствительность для подтверждения аллергии на антимикробные вещества, входящие в состав катетера.

См. дополнительные предупреждения и меры предосторожности, указанные в приложенной к изделию инструкции по применению.

## Риск гиперчувствительности

Преимущества применения данного катетера следует взвешивать относительно любого возможного риска. Возникновение реакций гиперчувствительности является проблемой применения антимикробных катетеров. Эти реакции могут быть весьма серьезными и даже угрожающими жизни. Сообщения о случаях гиперчувствительности были получены за пределами Соединенных Штатов после появления в продаже катетеров с антимикробным покрытием. По сообщениям, более

часто риск гиперчувствительности встречался в Японии.

## Оценка в доклинических условиях

Катетер Arrow PICC с использованием технологии Chloragard показал снижение колонизации грам-положительными и грам-отрицательными бактериями и дрожжами в ходе исследований *in vitro* и *in vivo* на протяжении до 30 дней на наружной поверхности и исследований *in vitro* на протяжении до 30 дней в путях протекания жидкости.<sup>10</sup> Кроме того, этот катетер PICC показал снижение образования тромба на поверхностях катетера на протяжении до 30 дней в ходе исследований *in vivo*. Исследования *in vitro* показали снижение прикрепления тромбоцитов к поверхности катетера, а также снижение окклюзии катетера.<sup>10</sup>

Конкретные показания, методы выполнения процедур и возможные осложнения процедур введения катетера PICC указаны в прилагаемой инструкции по применению изделия.

## Справочная литература

1. Bailey A and Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpes virus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):76–78.
2. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12%-chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874–876.
3. Denton GW. Chlorhexidine. Ch. 15 in: Block SS ed. *Disinfection, Sterilization and Preservation*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:321–336.
4. Ellepola ANB and Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis.* 2001;7(1):11–17.
5. Hoffer EK, Borsa J, Santulli P, Bloch R, Fontaine AB. Prospective randomized comparison of valved versus nonvalved peripherally inserted central catheters. *Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1393–1398.
6. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):383–385.
7. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257–266.
8. Safdar N and Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest.* 2005;128(2):489–495.

9. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. Catheter-Related Infections. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1997:1-29.
10. Испытания выполнены независимыми лабораториями: данные предоставляются компанией Arrow International по запросу.
11. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein, JI, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256(1):312-330.
12. Wilson CM, Gray G, Read JS, et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35(2):138-143.
13. Xu QA, Zhang Y, Trissel LA, Gilbert DL. Adequacy of a New Chlorhexidine-Bearing Polyurethane Central Venous Catheter for Administration of 82 Selected Parenteral Drugs. *Ann Pharmacother*. 2000;34(10):1109-1116.





## Información sobre la tecnología Chlorag<sup>ard</sup>

ARROW<sup>®</sup> **es**

### Introducción y fundamento de los catéteres antimicrobianos:

La infección es la complicación principal asociada a los dispositivos intravasculares, y existe una necesidad urgente de desarrollar productos que ayuden a prevenir complicaciones y a aumentar la seguridad para los pacientes y los profesionales sanitarios. El Sistema Nacional de Vigilancia de las Infecciones Hospitalarias (National Nosocomial Infection Surveillance System, NNIS) registra los índices de infecciones del torrente sanguíneo (BSI) asociadas con una vía central que se presentan en las unidades de cuidados intensivos pediátricos y de adultos de los 300 hospitales participantes. Este informe sirve de referencia a otros hospitales para comparar sus índices con los nacionales. Aproximadamente el 90 % de las infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con catéteres (CRBSI) se producen con las vías centrales.<sup>7</sup> Se ha descrito una mortalidad atribuible a las CRBSI del 4 % al 20 %, con prolongación de la hospitalización (estancia media de 7 días) y aumento de los costes hospitalarios. Los catéteres centrales de inserción periférica (PICC) se asocian a índices similares de CRBSI que los catéteres venosos centrales (CVC), que se colocan en las venas subclavas o yugulares internas (de 2 a 5 por 1000 días-catéter).<sup>8</sup>

Las infecciones relacionadas con los catéteres vasculares aparecen por diversos motivos. Comienzan cuando el catéter es colonizado por microorganismos que entran por una o las dos rutas siguientes: 1) colonización de la superficie externa del catéter o 2) colonización de la superficie interna del catéter. Esta colonización puede proceder de cualquiera de estas cinco fuentes: contaminación ambiental, microorganismos de la piel, infección de la vía subcutánea tras la colocación, contaminación intraluminal o diseminación hematológica.<sup>9</sup>

### Introducción y fundamento de los catéteres antitrombogénicos:

Los índices de trombosis venosa sintomática y detectable relacionada con catéteres asociada a los catéteres venosos centrales de inserción periférica van desde el 3,4 % hasta el 20 %.<sup>11</sup> Sin embargo, cuando se utilizan métodos diagnósticos (ecografía, inyección de medios de contraste, etc.) para evaluar la trombosis venosa asintomática, la incidencia aumenta notablemente hasta un 58 %.<sup>11</sup> Los acontecimientos oclusivos o trombóticos de los catéteres venosos centrales de inserción periférica, que se describen como la imposibilidad de perfundir soluciones o extraer sangre, tienen una incidencia del 7 % al 25 %.<sup>5</sup>

Los trombos relacionados con catéteres pueden ser intraluminales, cuando se producen dentro de la luz del catéter, o extraluminales, cuando se producen fuera del catéter y dentro del vaso sanguíneo (trombosis venosa). La formación de un coágulo en la luz del catéter puede ocasionar la pérdida de permeabilidad. Si no se trata, un coágulo extraluminal puede ocluir por completo el vaso sanguíneo y ocasionar una afección clínica grave conocida como trombosis venosa profunda (TVP). La introducción de un catéter venoso en el torrente sanguíneo desencadena respuestas del organismo a la presencia de un cuerpo extraño. Estas interacciones entre el organismo y el biomaterial se producen en la superficie externa del catéter, la superficie interna de la pared venosa y la superficie de la luz del catéter. Las interacciones de los componentes sanguíneos, principalmente proteínas, plaquetas y leucocitos en contacto con el material del catéter, siguen una secuencia. Unos segundos después de la exposición del catéter a la sangre, se produce la adsorción de proteínas y la activación por contacto, seguidas por la adhesión de plaquetas, la activación del complemento y la adhesión de leucocitos minutos a horas más tarde. Las bacterias, plaquetas y leucocitos (LEU) adheridos se intercalan en las capas de fibrina formando una vaina sobre la superficie del catéter.

### Descripción del producto:

El PICC Arrow con tecnología Chlorag<sup>ard</sup> es un catéter venoso central de inserción periférica fabricado con poliuretano radiopaco de calidad médica. El cuerpo del catéter no es cónico y tiene una punta Blue FlexTip, diseñada de forma que sea más suave que una punta de corte. El diseño contorneado mejora la maniobrabilidad y minimiza el traumatismo al vaso. La punta Blue FlexTip también permite confirmar visualmente que el catéter está intacto al extraerlo. Los catéteres están disponibles en longitudes utilizables de 40 a 55 cm y están indicados para la inyección a presión.

El PICC Arrow con tecnología Chlorag<sup>ard</sup> se procesa con un tratamiento superficial externo que utiliza el antimicrobiano acetato de clorhexidina sobre el cuerpo del catéter y la punta del conector de unión, así como la impregnación de la luz interna con una combinación de los antimicrobianos acetato de clorhexidina y base de clorhexidina para el cuerpo del catéter, el conector de unión, los tubos de extensión y los conectores de los tubos de extensión. La cantidad total máxima de clorhexidina que se aplica a los catéteres de distintas longitudes y tamaños French puede llegar hasta 20,5 mg.

El kit de PICC Arrow con tecnología Chloragard<sup>†</sup> incluye las herramientas indispensables para:

- Acceder a la vasculatura del paciente
- Favorecer el cumplimiento para reducir el riesgo, con un diseño ergonómico integral
- Proteger a los pacientes de las cinco fuentes de infecciones del torrente sanguíneo
- Reducir los casos de acumulación de trombos en la superficie del catéter y las oclusiones de la luz
- Cumplir las directrices actuales basadas en pruebas científicas para reducir las infecciones y asegurar la seguridad

## Caracterización de la clorhexidina:

La clorhexidina se caracteriza por tener un amplio espectro de actividad antimicrobiana, que incluye efectos bacteriostáticos y bactericidas sobre las bacterias grampositivas, gramnegativas y los hongos.<sup>3,4,6,10</sup> También se ha demostrado que la clorhexidina es eficaz frente a los virus que tienen un componente lipídico en su cubierta o una envoltura externa;<sup>1,2,12</sup> sin embargo, estas propiedades no se han evaluado con este producto. El efecto antitrombogénico de la tecnología Chloragard<sup>†</sup> en los PICC Arrow parece deberse a la inhibición de la trombina por la clorhexidina a través de las vías intrínsecas y comunes de coagulación sanguínea, retrasando así la respuesta de coagulación sanguínea y la acumulación de trombos en la superficie del catéter.

El efecto bacteriostático o bactericida de la clorhexidina depende en gran medida de la concentración del fármaco, su pH y la sensibilidad de los microorganismos concretos. La estabilidad óptima (C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>) se observa con niveles de pH entre 5,5 y 7,0, que coinciden con los niveles de pH de las superficies y tejidos corporales.<sup>3,13</sup>

La clorhexidina es un compuesto catiónico. Sus moléculas cargadas positivamente se ven fuertemente atraídas por las cargas negativas presentes en las superficies microbianas. La membrana externa de las bacterias gramnegativas, la pared celular de las bacterias grampositivas o la membrana citoplásmica de las levaduras se debilitan debido al aumento de la permeabilidad causado por la adsorción de clorhexidina en la superficie celular. La clorhexidina tiene efectos bacteriostáticos a concentraciones bajas debido a la liberación de sustancias de la célula que se caracterizan por su bajo peso molecular (iones de fósforo y potasio). Este daño es suficiente para inhibir la función celular bacteriana. A concentraciones más altas, la clorhexidina tiene actividad bactericida al causar la precipitación de proteínas y ácidos nucleicos.<sup>3</sup>

La clorhexidina se absorbe muy poco a través del tubo digestivo. En estudios realizados en animales y en seres humanos, la concentración plasmática media alcanzó su valor máximo a los 0,206 µg/g (en seres humanos) 30 minutos después de la ingestión de 300 mg de

clorhexidina. La excreción se produjo principalmente a través de las heces (aproximadamente un 90 %) y menos del 1 % se excretó en la orina. La clorhexidina se metaboliza de la misma forma que la mayoría de otras sustancias extrañas. La mayor parte se excreta sin metabolizar.<sup>3</sup>

Los estudios preclínicos de biocompatibilidad apoyan la conclusión de que el riesgo de efectos adversos de los productos PICC antimicrobianos/antitrombogénicos con tecnología Chloragard<sup>†</sup> es insignificante.

## Indicaciones de uso:

El PICC Arrow con tecnología Chloragard<sup>†</sup> está concebido para el acceso periférico a corto o largo plazo al sistema venoso central para la administración de un tratamiento intravenoso, recogida de muestras de sangre, infusión o inyección a presión de medios de contraste, y permite supervisar la presión venosa central. La presión máxima del equipo de inyección a presión utilizado con el PICC Arrow con tecnología Chloragard<sup>†</sup> no debe ser superior a 2068,4 kPa. El caudal máximo de la inyección a presión oscila entre 4 y 6 ml/s. Consulte la documentación específica del producto para conocer el caudal máximo de la inyección a presión para la luz específica que se esté utilizando para la inyección a presión. Se ha demostrado que el tratamiento con tecnología Chloragard<sup>†</sup> en la superficie externa del cuerpo del catéter y en toda la vía de líquido del catéter es eficaz para reducir la colonización microbiana y la acumulación de trombos en las superficies del catéter. La eficacia antimicrobiana y antitrombogénica se evaluó utilizando métodos de prueba *in vitro* e *in vivo*, y no se ha establecido ninguna correlación entre estos métodos de prueba y los resultados clínicos. No está previsto que se utilice para tratar infecciones ni trombosis venosas existentes.

## Contraindicaciones:

Debe realizarse una evaluación clínica del paciente para confirmar que no existen contraindicaciones. El uso del PICC Arrow con tecnología Chloragard<sup>†</sup> está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la clorhexidina
- Presencia de infecciones relacionadas con dispositivos
- Presencia de trombosis existente o previa en el vaso que se desea tratar, o a lo largo de la vía del vaso cateterizado.

## Advertencia:

**Extraiga el catéter inmediatamente si se producen reacciones adversas después de la colocación del catéter.**

**NOTA:** Realice una prueba de sensibilidad para confirmar la alergia a los agentes antimicrobianos del catéter si se produce una reacción adversa.

Consulte las instrucciones de uso suministradas con el producto para ver advertencias y precauciones adicionales.

## Posible hipersensibilidad:

Deben sopesarse los beneficios de utilizar este catéter frente a cualquier posible riesgo. Las reacciones de hipersensibilidad constituyen una preocupación con los catéteres antimicrobianos, y pueden ser graves e incluso potencialmente mortales. Desde que se introdujeron los catéteres antimicrobianos en el mercado, han aparecido informes de casos de hipersensibilidad fuera de Estados Unidos. Esta hipersensibilidad potencial se ha descrito con mayor frecuencia en Japón.

## Evaluaciones preclínicas:

Se ha demostrado que el PICC Arrow con tecnología Chloragard reduce la colonización por bacterias grampositivas, gramnegativas y levaduras en estudios *in vitro* e *in vivo* durante un máximo de 30 días en la superficie externa, y en estudios *in vitro* durante un máximo de 30 días en la vía de líquido.<sup>10</sup> Además, en estudios *in vivo*, se ha demostrado que este PICC también reduce la acumulación de trombos en las superficies del catéter durante un máximo de 30 días. Las pruebas *in vitro* muestran una reducción de la adhesión de plaquetas en la superficie del catéter y de la oclusión del catéter.<sup>10</sup>

Consulte las instrucciones de uso suministradas con el producto para conocer indicaciones específicas, técnicas de procedimiento y posibles complicaciones asociadas con los procedimientos de introducción de PICC.

## Referencias:

1. Bailey A and Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpes virus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):76-78.
2. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12%-chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874-876.
3. Denton GW. Chlorhexidine. Ch. 15 in: Block SS ed. *Disinfection, Sterilization and Preservation*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:321-336.
4. Ellepola ANB and Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis.* 2001;7(1):11-17.
5. Hoffer EK, Borsa J, Santulli P, Bloch R, Fontaine AB. Prospective randomized comparison of valved versus nonvalved peripherally inserted central vein catheters. *Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1393-1398.
6. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):383-385.
7. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257-266.
8. Safdar N and Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest.* 2005;128(2):489-495.
9. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. *Catheter-Related Infections*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1997:1-29.
10. Pruebas realizadas por laboratorios independientes: datos en archivo en Arrow International.
11. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein, JJ, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256(1):312-330.
12. Wilson CM, Gray G, Read JS, et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):138-143.
13. Xu QA, Zhang Y, Trissel LA, Gilbert DL. Adequacy of a New Chlorhexidine-Bearing Polyurethane Central Venous Catheter for Administration of 82 Selected Parenteral Drugs. *Ann Pharmacother.* 2000;34(10):1109-1116.

### Introduktion och funktionsprincip för antimikrobiella katetrar:

Infektion är den komplikation som främst associeras med intravaskulära produkter och det finns ett starkt behov av att utveckla produkter som hjälper till att förebygga komplikationer och öka säkerheten för patienter och vårdgivare. NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance System, nationella övervakningssystemet för nosokomial infektion) spårar frekvensen av infektion i blodbanan (BSI, bloodstream infection) relaterad till central infart vid intensivvårdsavdelningar för vuxna och barn från 300 deltagande sjukhus. Denna rapport fungerar som en referensnivå för andra sjukhus och används till att jämföra deras frekvenser med de nationella frekvenserna. Ca 90 % av alla kateterrelaterade infektioner i blodbanan (CRBSI) uppstår vid användning av centrala infarter.<sup>7</sup> Den dödlighet som kan tillskrivas kateterrelaterade infektioner i blodbanan (CRBSI) har rapporterats ligga mellan 4 % och 20 % med förlängd sjukhusvistelse (genomsnitt 7 dagar) och ökade sjukhuskostnader. Perifert införda centralkatetrar (PICC) associeras med liknande förekomster av CRBSI som centrala venkatetrar (CVC), placerade i inre jugularvenen eller subklavikulärvenen (2 till 5 per 1 000 kateterdagar).<sup>8</sup>

Vaskulära kateterinfektioner kan uppstå av många olika skäl. De startar när en kateter blir koloniserad av mikroorganismer som tränger in genom den ena eller båda av två vägar: 1) kolonisering av utsidan av katetern, eller 2) kolonisering av insidan av katetern. Koloniseringen kan orsakas av någon av fem källor: omgivande kontaminering, hudorganismer, infektion efter placering i subkutan kanal, intraluminell kontaminering eller hematogen spridning.<sup>9</sup>

### Introduktion och funktionsprincip för antitrombogena katetrar:

Frekvensen för kliniskt symtomatisk och detekterbar kateterrelaterad ventrombos associerad med perifert införda centrala venkatetrar är från 3,4 % till så högt som 20 %.<sup>11</sup> När diagnostiska metoder (ultraljud, kontrastinjektion osv.) används för att bedöma asymtomatisk ventrombos ökar incidensen dock dramatiskt till upp till 58 %.<sup>11</sup> Förekomst av okklusion och/eller trombos vid perifert införda centrala venkatetrar, vilket beskrivs som oförmåga att infundera lösningar eller tappa blod, har en incidens på 7 till 25 %.<sup>5</sup>

Kateterrelaterad trombos kan definieras som antingen intraluminell, med koagel inne i kateterns lumen, eller extraluminell, med koagel utanför katetern och inne i blodkärlet (ventrombos). Om koagel formeras i kateterlumen kan det leda till att katetern inte längre är öppen. Om

extraluminellt koagel lämnas obehandlat kan det orsaka fullständig okklusion av blodkärlet och leda till ett allvarligt kliniskt tillstånd som kallas djup ventrombos (DVT). När en venkateter förs in i blodbanan gör förekomsten av en främmande kropp att värdrespons utlöses. Dessa interaktioner mellan värd/biomaterial uppstår på kateterns utsida, venväggens insida och kateterlumens yta. Interaktionerna mellan blodkomponenter, primära proteiner, blodplättar och vita blodkroppar, uppstår vid kontakt med katetermaterialet i en sekvens av händelser. Några sekunder efter att katetern har exponerats för blodet uppstår proteinadsorbering och kontaktaktivering, följt av att blodplättar klibbar ihop sig, komplementaktivering och leukocyter klibbar ihop sig under minuter till timmar senare. De hopklibbade bakterierna, blodplättarna och vita blodkropparna blir insårjda i lager av fibrin och formerar ett skal på kateterns yta.

### Produktbeskrivning:

Arrow PICC med Chlorag<sup>+</sup>ard-teknik är en perifert införd central venkateter som är tillverkad av röntgentätt polyuretan av medicinsk kvalitet. Den har en icke-avsmalnande kateterkropp med en Blue FlexTip som är mjukare än en avskuren spets. Den har en konturdesign för att förstärka manövrerbarheten och ge mindre kärlekskador. Genom Blue FlexTip får du även visuell bekräftelse på att katetern är intakt vid avlägsnandet. Katetrarna är tillgängliga i användbara längder på 40 till 55 cm och är indikerade för att kunna tryckinjiceras.

Arrow PICC med tekniken Chlorag<sup>+</sup>ard har en utvändig ytbehandling med antimikrobiellt klorhexidinacetat på kateterkroppen och förbindelsefattningens främre spets, liksom en invändig impregnering av lumen med en antimikrobiell kombination av klorhexidinacetat och klorhexidinbas för kateterkroppen, förbindelsefattningen, förlängningsslang(ar) och fattning(ar) till förlängningsslang(ar). En maximal total mängd klorhexidinnehåll för olika French-storlekar och kateterlängder kan vara upp till 20,5 mg.

I satsen Arrow PICC med Chlorag<sup>+</sup>ard-teknik finns viktiga instrument som krävs för att:

- bedöma patientens vaskulatur,
- förbättra följsamheten med en ergonomisk, omfattande design för att minska riskerna,
- skydda patienter från fem källor till infektioner i blodbanan,
- minska förekomst av trombosackumulering på kateterytan och lumenokklusioner,
- uppfylla aktuella evidensbaserade riktlinjer för infektionsreducering och säkerhet.

## Karaktärisering av klorhexidin:

Klorhexidin karaktäriseras av att ha ett brett antimikrobiellt aktivitetsspektrum, t.ex. bakteriostatiska och baktericida effekter på grampositiva bakterier, gramnegativa bakterier och svamp.<sup>3,4,6,10</sup> Klorhexidin har också visat sig vara effektivt mot virus med en lipidkomponent i skalet eller med ett yttre membranholje,<sup>1,2,12</sup> men de egenskaperna har inte utvärderats på denna produkt. Chloragård-teknikens antitromboga effekt på Arrow PICC förefaller vara en funktion av trombininhibition på blodkoagulationen genom klorhexidin via det interna och gemensamma koagulationssystemet, som orsakar försenad blodkoagulationsrespons och trombosackumulering på kateterytan.

Om klorhexidin har bakteriostatiska eller baktericida egenskaper beror i hög grad på koncentrationen av medlet, pH-värdet och mottagligheten hos de specifika organismerna. Optimal stabilitet (C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>) har visat sig vara stabil mellan pH-värden på 5,5 och 7,0, vilket överensstämmer med pH-värden i kroppsytor och vävnader.<sup>3,13</sup>

Klorhexidin är en katjonaktiv förening. Dess positivt laddade molekyler är starkt attraherade av de negativa laddningarna som finns på mikrobiella ytor. Det yttre membranet på gramnegativa bakterier, cellväggen på grampositiva bakterier eller cytoplasmamembranet på jäster blir då försvagade genom ökad genomtränglighet som orsakas av att klorhexidin adsorberas på cellytan. Klorhexidin uppvisar bakteriostatiska effekter vid låga koncentrationer genom frigörelse av substanser som karaktäriseras av låg molekylvikt (dvs. fosfor- och kaliumjoner) från cellen. Denna skada är tillräcklig för att inhibera bakteriell cellfunktion. Klorhexidins baktericida aktivitet uppstår vid högre koncentrationer genom att orsaka utfällning av proteiner och nukleinsyror.<sup>3</sup>

Klorhexidin tas knappast upp i mag-tarmkanalen. I studier på människor och djur var den genomsnittliga plasmanivån som högst vid 0,206 µg/g hos människor, 30 minuter efter intag av 300 mg klorhexidin. Exkretion uppstod primärt genom feces (cirka 90 %) och mindre än 1 % exkreterades i urinet. Klorhexidin metaboliseras på samma sätt som de flesta främmande substanser. Den större delen exkreteras utan att vara metaboliserat.<sup>3</sup>

Prekliniska studier om biokompatibilitet stöder slutsatsen att det finns en försvarbar risk för biverkningar från antimikrobiella/antitromboga PICC-produkter med Chloragård-teknik.

## Indikationer för användning:

Arrow PICC med Chloragård-teknik är indicerad för kort- eller långvarig perifer åtkomst till det centrala vensystemet för intravenös behandling, blodprovtagning, infusion samt tryckinjektion av kontrastmedel och möjliggör övervakning av det centrala ventrycket. Maxtrycket för tryckinjektionsutrustning som används tillsammans med Arrow PICC med Chloragård-teknik får inte

överskrida 2068,4 kPa. Flödes hastigheten vid maxtryck för tryckinjektion ligger inom intervallet 4 ml/s till 6 ml/s. På den produktspecifika märkningen finns information om flödes hastigheten vid maxtryck för tryckinjektion för det specifika lumen som används för tryckinjektion. Chloragård-behandlingsteknik på kateterkroppens utsida liksom utefter kateterns hela vätskebanan har visat sig effektivt kunna reducera mikrobiell kolonisering och trombosackumulering på kateterytor. Antimikrobiell och antitrombogen effektivitet har utvärderats vid testmetoder *in vitro* och *in vivo* och ingen korrelation mellan dessa testmetoder och kliniska resultat har för närvarande kunnat fastställas. Den är inte avsedd att användas vid behandling av befintliga infektioner eller ventromboser.

## Kontraindikationer:

Klinisk bedömning av patienten måste utföras för att säkerställa att inga kontraindikationer föreligger. Arrow PICC med Chloragård-teknik är kontraindicerat i följande fall:

- patienter med känd översensitivitet mot klorhexidin,
- vid förekomst av enhetsrelaterade infektioner,
- vid förekomst av föregående eller aktuell trombos i det avsedda kärlet eller utefter det kateteriserade kärlets bana.

## Varning:

**Om biverkningar uppstår efter kateterplaceringen ska katetern avlägsnas omedelbart.**

**OBS! Utför överkänslighetstester för att bekräfta allergi mot kateterns antimikrobiella medel om en biverkning uppstår.**

Se bifogade bruksanvisning för ytterligare varningar och försiktighetsåtgärder.

## Potential för överkänslighet:

Fördelarna med att använda denna kateter ska vägas mot eventuella risker. Överkänslighetsreaktioner är ett bekymmer med antimikrobiella katetrar och kan vara mycket allvarliga och till och med livshotande. Sedan antimikrobiella katetrar lanserades på marknaden har det förekommit vissa rapporter om överkänslighetsreaktioner utanför USA. Potentialen för överkänslighet har rapporterats förekomma oftare i Japan.

## Prekliniska utvärderingar:

Arrow PICC med Chloragård-teknik har uppvisat reduktion i kolonisering av grampositiva och gramnegativa bakterier och jäst vid studier *in vitro* och *in vivo* under upp till 30 dagar för utsida och studier *in vitro* för upp till 30 dagar för vätskebanan.<sup>10</sup> Därtill har denna PICC också visat sig reducera trombosackumulering på kateterytor under upp till 30 dagar vid testning *in vivo*. Testning *in vitro* har uppvisat reduktion i hopklubbade blodplättar på kateterytan och kateterockludering.<sup>10</sup>

Se bruksanvisningen som medföljer produkten för specifika indikationer, rutinteknik(er) och potentiella komplikationer som är förenade med PICC-inläggningen.

## Referenser:

1. Bailey A and Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpes virus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):76–78.
2. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12%-chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874-876.
3. Denton GW. Chlorhexidine. Ch. 15 in: Block SS ed. Disinfection, Sterilization and Preservation, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:321-336.
4. Ellepola ANB and Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis.* 2001;7(1):11-17.
5. Hoffer EK, Borsa J, Santulli P, Bloch R, Fontaine AB. Prospective randomized comparison of valved versus nonvalved peripherally inserted central vein catheters. *Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1393-1398.
6. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):383-385.
7. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257-266.
8. Safdar N and Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest.* 2005;128(2):489-495.
9. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. Catheter-Related Infections. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1997:1-29.
10. Testning utförd av oberoende laboratorier: data på fil vid Arrow International.
11. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein, JI, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256(1):312-330.
12. Wilson CM, Gray G, Read JS, et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):138-143.
13. Xu QA, Zhang Y, Trissel LA, Gilbert DL. Adequacy of a New Chlorhexidine-Bearing Polyurethane Central Venous Catheter for Administration of 82 Selected Parenteral Drugs. *Ann Pharmacother.* 2000;34(10):1109-1116.

## Antimikrobiyal Katetere Giriş ve Gerekçeleri:

İntravasküler cihazlarla ilişkili önde gelen komplikasyon enfeksiyondur ve hastalar ve sağlayıcılar için komplikasyonları önleyip güvenliği arttırmaya yardımcı olacak ürünler geliştirme konusunda önemli bir gereksinim vardır. Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Tarama Sistemi (NNIS) 300 katılan hastanede yetişkin ve pediatrik yoğun bakım ünitelerinde santral hatla ilişkili kan akımı enfeksiyonu (BSI) oranlarını izler. Bu rapor hastanelerin kendi oranlarını ulusal oranlarla karşılaştırmak amacıyla kullanmaları için bir referans görevi görmektedir. Katetere ilişkili kan akımı enfeksiyonlarının (CRBSI'lar) yaklaşık %90'ı santral hatlarla görülür.<sup>7</sup> CRBSI'lar ile ilişkili mortalitenin %4 ile %20 arasında olduğu ve beraberinde uzamış hastanede kalma süresi (ortalama kalma 7 gün) ve artmış hastane maliyeti görüldüğü bildirilmiştir. Periferik Yerleştirilen Santral Katetere (PICC'ler) internal jüğüler veya subklavyen venlere yerleştirilen Santral Venöz Katetere (CVC'ler) benzer CRBSI oranlarına sahiptir (1.000 kateter günü başına 2 ile 5).<sup>8</sup>

Vasküler kateter enfeksiyonları birçok nedenle oluşur. Bir kateter iki yoldan biri veya her ikisiyle giren mikroorganizmalarla kolonize olduğu zaman başlar: 1) kateterin dış yüzeyinin kolonizasyonu veya 2) kateterin iç yüzeyinin kolonizasyonu. Bu kolonizasyon şu beş kaynağın herhangi biri nedeniyle oluşabilir: çevresel kontaminasyon, cilt organizmaları, yerleştirme sonrası subkütan kanal enfeksiyonu, intraluminal kontaminasyon veya hematogen yerleşme.<sup>9</sup>

## Antitrombojenik Katetere Giriş ve Gerekçeleri:

Periferik yerleştirilen santral venöz katetere ilişkili klinik olarak semptomatik ve saptanabilir katetere ilişkili venöz tromboz oranları %3,4'ten %20'ye kadar değişir.<sup>11</sup> Ancak asemptomatik venöz trombozu değerlendirmek için diagnostik yöntemler (ultrason, kontrast enjeksiyonu, vs.) kullanıldığında insidans dramatik olarak %58'e yükselir.<sup>11</sup> Periferik yerleştirilen santral venöz kateterele solüsyonların infüzyonunun veya kan alınmasının yapılamaması şeklinde tanımlanan oklüzyon ve/veya trombotik olayların insidansı %7 ile %25'tir.<sup>5</sup>

Katetere ilişkili trombus, kateter lümeni içinde oluşan pıhtılarla intraluminal veya kateter dışında ve kan damarı içinde oluşan pıhtılarla (ven trombozu) ekstraluminal olarak ayırt edilebilir. Kateter lümeninde pıhtı oluşması açıklığının kayıpla sonuçlanabilir. Tedavi edilmeden bırakılırsa ekstraluminal pıhtı kan damarının tam oklüzyonuna neden olabilir ve derin ven trombozu (DVT) adlı ciddi bir klinik duruma yol açabilir. Bir venöz kateterin kan akımına

yerleştirilmesi kontakta bir yabancı cisim varlığı nedeniyle bir tepkiyi tetikler. Bu kontak/biyomateryal etkileşimleri kateterin dış yüzeyinde, ven duvarının iç yüzeyinde ve kateterin luminal yüzeyinde oluşur. Kan bileşenlerinin ve özellikle kateter materyaline temas eden proteinler, trombositler ve akuyuvarların etkileşimleri bir dizi olaydan oluşur. Kateterin kana maruz kalmasından sonra birkaç saniye içinde protein adsorpsiyonu ve temas aktivasyonu oluşur ve bunu birkaç dakika ila saat içinde trombosit adezyonu, kompleman aktivasyonu ve lökosit adezyonu takip eder. Yapışan bakteriler, trombositler ve akuyuvarlar fibrin tabakaları içine gömülüp kateter yüzeyinde bir kılıf oluşturur.

## Ürün Tanımı:

Chloragard Teknolojili Arrow PICC tıbbi sınıf, radyopak polüüretandan üretilmiş, periferik olarak yerleştirilen bir santral venöz katetere. Kesilmiş bir uçtan daha yumuşak olacak şekilde tasarlanmış Blue FlexTip'li konik olmayan bir kateter gövdesi vardır. Manevra yaptırılabilirliği arttırmak ve damar travmasını en aza indirmek amaçlı bir kontur tasarımına sahiptir. Blue FlexTip ayrıca çıkarıldığında sağlam bir kateterin görsel olarak doğrulanmasını mümkün kılar. Katetere 40 ila 55 cm'lik kullanılabilir uzunluklarda sağlanabilir ve basınçla enjekte edilme endikasyonuna sahiptirler.

Chloragard Teknolojili Arrow PICC, kateter gövdesinde ve bileşke göbeği burnunda antimikrobiyal klorheksidin asetat kullanan bir dış yüzey muamelesi ve ayrıca kateter gövdesi, bileşke göbeği, uzatma hattı/hatları ve uzatma hattı göbeği/göbeklerinde iç lümen klorheksidin asetat ve klorheksidin baz antimikrobiyal kombinasyonu emdirilmesi yoluyla işlenmiştir. Çeşitli Fr büyüklükleri ve kateter uzunluklarına uygulanan maksimum toplam klorheksidin miktarı 20,5 miligram değerine kadar olabilir.

Chloragard Teknolojili Arrow PICC kiti şunları yapmak için gerekli araçları içerir:

- Hastaların damar sistemine erişmek
- Ergonomik ve kapsamlı bir tasarımla riski azaltmak için esnekliği desteklemek
- Hastaları kan akımı enfeksiyonlarının beş kaynağından korumak
- Kateter yüzeyinde trombus birikimi ve luminal oklüzyon vakalarını azaltmak
- Enfeksiyon azaltma ve güvenlik için mevcut kanıt dayalı kılavuz ilkelere uymak

## Klorheksidin Karakterizasyonu:

Klorheksidin gram pozitif bakteriler, gram negatif bakteriler ve mantarlar üzerinde bakteriyostatik ve bakterisit etkiler dahil olmak üzere geniş bir antimikrobiyal aktivite spektrumu ile karakterizedir.<sup>3,4,6,10</sup> Klorheksidin ayrıca kapsitlerinde bir lipid bileşeni veya bir dış zarfı olan virüslere karşı etkili olduğu gösterilmiştir<sup>12,13</sup> ancak bu özellikler bu ürünle değerlendirilmemiştir. Chloragard Teknolojisinin Arrow PİCC üzerindeki antitrombojenik etkisi kan pıhtılaşmasının intrinsek ve ortak yollarında Klorheksidin trombin inhibisyonu işlevi ve sonuçta gecikmiş pıhtılaşma cevabı ve kateter yüzeyinde gecikmiş trombus birikimi gibi görünmektedir.

Klorheksidin bakteriyostatik mi bakterisit mi olduğu temel olarak ajanın konsantrasyonu, pH değeri ve belirli organizmaların duyarlılığına bağlıdır. Optimum stabilite (C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>) vücut yüzeyleri ve dokularının pH düzeyleriyle tutarlı olan 5,5 ile 7,0 arasında pH düzeylerinde görülür.<sup>3,13</sup>

Klorheksidin katyonik bir bileşendir. Pozitif yüklü molekülleri mikrobiyal yüzeylerde bulunan negatif yüklerle kuvvetle çekilir. Gram negatif bakterilerin dış membranı, gram pozitif bakterilerin hücre duvarı veya mayaların sitoplazmik membranı bundan sonra klorheksidin hücre yüzeyine adsorbe olmasının neden olduğu artmış geçirgenlik sonucu zayıflar. Klorheksidin, düşük konsantrasyonlarda hücreden düşük moleküler ağırlıklarla karakterize maddelerin (yani fosfor ve potasyum iyonları) salınmasına bağlı bakteriyostatik etkiler gösterir. Bu hasar bakteriyel hücre işlevini inhibe etmeye yeterlidir. Klorheksidin bakterisit aktivitesi daha yüksek konsantrasyonlarda, proteinler ve nükleik asitlerin presipitasyonuna yol açarak gerçekleşir.<sup>3</sup>

Klorheksidin gastrointestinal kanaldan emilimi zayıftır. İnsan ve hayvan çalışmalarında, 300 mg klorheksidin ağız yoluyla alınmasından 30 dakika sonra ortalama plazma düzeyi insanlarda 0,206 µg/g şeklinde bir tepe değer göstermiştir. Dışarı atılma temel olarak gaita ile (yaklaşık %90) olurken %1'inden azı idrarla atılmıştır. Klorheksidin çoğu diğer yabancı maddeyle aynı şekilde metabolize olur. Çoğunluğu metabolize olmadan atılacaktır.<sup>3</sup>

Preklinik biyoyumluluk çalışmaları Chloragard Teknolojili PİCC ürünlerinden adwers etkiler riskinin dikkate alınmayabilecek kadar düşük olduğu sonucunu desteklemektedir.

## Kullanma Endikasyonları:

Chloragard Teknolojili Arrow PİCC, intravenöz tedavi, kan örneği alma, infüzyon ve kontrast maddelerin basınçlı enjeksiyonu amacıyla santral venöz sisteme kısa veya uzun dönemli periferik erişim için endikler ve santral venöz basınç izlenmesini mümkün kılar. Chloragard Teknolojili Arrow PİCC ile kullanılan basınçlı enjektör ekipmanının maksimum basıncı 2068,4 kPa değerini geçemez.

Maksimum basınçlı enjeksiyon akış hızı aralığı 4 ml/sn - 6 ml/sn şeklindedir. Basınçlı enjeksiyon için kullanılan belirli lümen için maksimum basınçlı enjeksiyon akış hızı açısından ürüne spesifik belgeler başvurun. Kateter gövdesinin dış yüzeyi ve ayrıca kateterin tüm sıvı yolunda Chloragard Teknolojisiyle muamelenin kateter yüzeylerinde mikrobiyal kolonizasyonu ve trombus birikimini azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir. Antimikrobiyal ve antitrombojenik etkinlik *in vitro* ve *in vivo* test yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir ve şu anda bu test yöntemleriyle klinik sonuç arasında bir korelasyon belirlenmemiştir. Mevcut enfeksiyonlar veya ven trombozunun tedavisinde kullanılması amaçlanmamıştır.

## Kontrendikasyonlar:

Herhangi bir kontrendikasyonun mevcut olmadığından emin olmak üzere hastanın klinik olarak değerlendirilmesi tamamlanmalıdır. Chloragard Teknolojili Arrow PİCC şu alanlarda kontrendikedir:

- Klorheksidine bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Cihazla ilişkili enfeksiyonlar varlığında
- Amaçlanan damarda veya kateterize damar yolu boyunca önceki veya mevcut tromboz durumunda.

## Uyarı:

**Kateter yerleştirildikten sonra adwers reaksiyonlar oluşursa kateteri hemen çıkarın.**

**NOT: Adwers reaksiyon oluşursa kateter antimikrobiyal ajanlarına karşı alerjiji doğrulamak için hassasiyet testi yapın.**

**Ek Uyarılar ve Önlemler için ekteki ürün Kullanma Talimatına başvurun.**

## Aşırı Duyarlılık Potansiyeli:

Bu kateterin kullanımının faydaları herhangi bir olası riske karşı değerlendirilmelidir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları antimikrobiyal kateterlerle bir endişe konusudur ve ciddi ve hatta yaşamı tehdit edici olabilirler. Antimikrobiyal kateterlerin pazara verilmesinden sonra Amerika Birleşik Devletleri dışında bazı aşırı duyarlılık oluşması durumları bildirilmiştir. Aşırı duyarlılık potansiyelinin Japonya'da daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

## Preklinik Değerlendirmeler:

Chloragard Teknolojili Arrow PİCC'nin dış yüzey için *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda 30 güne kadar ve sıvı yolu için *in vitro* çalışmalarda 30 güne kadar gram pozitif ve gram negatif bakteriler ve mayaların kolonizasyonunu azalttığı gösterilmiştir.<sup>10</sup> Ayrıca bu PİCC'nin *in vivo* testlerde kateter yüzeylerinde 30 güne kadar trombus birikimini azalttığı da gösterilmiştir. *In vitro* testler kateter yüzeyinde trombosite adezyonunda ve kateter oklüzyonunda azalma göstermiştir.<sup>10</sup>

**PİCC insersiyon işlemlerinin spesifik endikasyonları, işlemle ilgili teknik(ler) ve olası komplikasyonlar açısından beraberindeki ürün Kullanma Talimatına başvurun.**



## Referanslar:

1. Bailey A and Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpes virus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):76-78.
2. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12%-chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874-876.
3. Denton GW. Chlorhexidine. Ch. 15 in: Block SS ed. Disinfection, Sterilization and Preservation, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:321-336.
4. Ellepola ANB and Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis.* 2001;7(1):11-17.
5. Hoffer EK, Borsa J, Santulli P, Bloch R, Fontaine AB. Prospective randomized comparison of valved versus nonvalved peripherally inserted central vein catheters. *Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1393-1398.
6. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):383-385.
7. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257-266.
8. Safdar N and Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest.* 2005;128(2):489-495.
9. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. Catheter-Related Infections. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1997:1-29.
10. Bağımsız Laboratuvarlar tarafından yapılan testler: Arrow International'da dosyalanmış veriler.
11. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein, JI, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256(1):312-330.
12. Wilson CM, Gray G, Read JS, et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):138-143.
13. Xu QA, Zhang Y, Trissel LA, Gilbert DL. Adequacy of a New Chlorhexidine-Bearing Polyurethane Central Venous Catheter for Administration of 82 Selected Parenteral Drugs. *Ann Pharmacother.* 2000;34(10):1109-1116.







Teleflex Medical  
IDA Business and Technology Park  
Dublin Road, Athlone, Co. Westmeath, Ireland

A-41000-105B (7/16)

 **Arrow International, Inc.**  
Subsidiary of Teleflex Incorporated

2400 Bernville Road | Reading, PA 19605 USA  
1-800-523-8446 | 1-610-378-0131

---

**Teleflex®**