

SVEIKATOS PRIEŽIŪROS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS

ANTIBAKTERINE MEDŽIAGA PADENGTI BESIREZORBUOJANTYS CHIRURGINIAI SIŪLAI, PAVIRŠINIŲ IR GILIŲJŲ ABDOMINALINIŲ OPERACINIŲ ŽAIZDŲ INFEKCIJŲ PREVENCIJAI

SANTRAUKA

Vertinimo metodika. Šis sveikatos priežiūros technologijos vertinimas (SPTV) atliktas įgyvendinant Valstybinės akreditavimo sveikatos priežiūros veiklai tarnybos (VASPVT) 2017 metų veiklos planą. Tai yra Europos sveikatos priežiūros technologijų vertinimo tinklo (EUnetHTA) narių jungtinio vertinimo (angl. “Antibacterial-coated sutures versus non-antibacterial-coated sutures for the prevention of abdominal, superficial and deep incisional, surgical site infection (SSI)”) adaptavimas Lietuvos kontekstui pagal EUnetHTA metodikas. VASPVT specialistai prisidėjo prie šio „EUnetHTA Joint Action 3 (2016-2020)“ projekto metu vykdyto vertinimo atlikimo.

Sisteminė literatūros paieška atlikta 2016 m. spalio mėnesį šiose duomenų bazėse: The Cochrane Central Register of Controlled Trials, The Database of Abstracts of Reviews of Effects, The Health Technology Assessment Database, NHS Economic Evaluation Database, MEDLINE, EMBASE. Papildomai įtraukta informacija, gauta atlikus nesisteminę klinikinių gairių paiešką. Tarptautiniuose klinikinių tyrimų registruose (ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform) nebuvo užregistruotų vykdomų ar planuojamų atlikti klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų (RCT), analizuojančių antibakterinius chirurginius siūlus. Į vertinimą įtrauktų įrodymų kokybė vertinta taikant rekomendacijų kūrimo ir vertinimo metodiką – GRADE, sisteminių literatūros apžvalgų metodologinė kokybė vertinta naudojant AMSTAR ir R-AMSTAR įrankius, o RCT sisteminių klaidų rizikai įvertinti taikyta Cochrane metodika.

Technologijos klinikinio efektyvumo vertinimas remiasi 7 RCT, o vertinant saugumo aspektus, papildomai išanalizuoti dar 7 klinikiniai neatsitiktinių imčių perspektyvinio dizaino tyrimai. Vertinant klinikinį efektyvumą buvo atlikta RCT metaanalizė, o vertinant saugumą – kokybinė aprašomoji tyrimų rezultatų analizė.

Sveikatos technologijos vertinimo pagrindimas. Operacinės žaizdos infekcija (OŽI) yra su sveikatos priežiūros paslaugomis susijusi sveikatos problema, kuri atsiranda po invazinės (chirurginės) procedūros. OŽI apibūdinama, kaip infekcija, išsivystanti operacijos vietoje per 30 dienų (arba per vienerius metus, jei paliktas implantas) po operacijos ir turinti klinikinių operacinės žaizdos infekcijos požymių.

OŽI sudaro 14-15 % visų hospitalinių infekcijų ir vidutiniškai 5 % visų chirurginių komplikacijų. Bendras OŽI paplitimas Europos šalyse siekia 2,9 infekcijas 100-ai atvejų. Lietuvoje pagal hospitalinių infekcijų paplitimą OŽI yra antra po kvėpavimo takų infekcijų ir sudaro 15 % visų hospitalinių infekcijų.

OŽI pacientui gali sukelti psichologinių, fizinių bei finansinių sunkumų ir dėl to turėti reikšmingą įtaką jo gyvenimo kokybei. Pacientams, kuriems išsivysto OŽI, 2 kartus dažniau prireikia intensyviosios terapijos, 5 kartus dažniau – pakartotinių vizitų į sveikatos priežiūros įstaigas, nes reikšmingai padidėja ilgalaikių chirurginių komplikacijų dažnis. Sunkiais atvejais OŽI 2 kartus padidina mirties dėl sepsio ar kitų komplikacijų riziką. 17 % mirties atvejų po chirurginių operacijų yra susiję būtent su OŽI. Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, OŽI ženkliai padidina finansinę naštą sveikatos priežiūros sistemai bei pacientui.

Tikslinė pacientų grupė. Tikslinė šio SPTV populiacija yra suaugusieji pacientai, kuriems atliekama planinė arba skubi, atvira arba minimaliai invazinė abdominalinė chirurginė operacija. Dėl egzistuojančios didelės abdominalinių chirurginių operacijų įvairovės ir dėl ribotų viešai prieinamų statistinių duomenų, nustatyti tikslų šios populiacijos dydį yra sudėtinga. Apytikslį populiacijos dydį galima įvertinti analizuojant turimus duomenis apie keturias pagrindines abdominalines chirurgines operacijas: apendektomiją, cholecistektomiją, histerektomiją ir kolektomiją. Remiantis naujausiais Eurostat duomenimis, Lietuvoje per vienerius metus atliekama vidutiniškai 28,8 tūkst. šių operacijų.

Technologijos aprašymas. Antibakterinėmis medžiagomis padengti chirurginiai siūlai sukurti siekiant sumažinti OŽI riziką. Šie siūlai skirti bendram minkštųjų audinių susiuvimui ir/ar perrišimui, gali būti naudojami mikrochirurgijoje, akių chirurgijoje bei atliekant širdies-kraujagyslių chirurgines intervencijas. Šiuo metu rinkoje egzistuoja besirezorbuojantys chirurginiai siūlai, padengti triklozanu (*Monocryl[®] Plus*; *Coated Vicryl[®] Plus* ir *PDS[®] Plus*) ar chlorheksidinu (*Assufil[®] plus*; *Egycryl extra*; *Neosorb[®] Plus*).

2002 metais JAV Vaistų ir maisto agentūra oficialiai patvirtino pirmuosius triklozanu padengtus siūlus, o 2004 metais šiai technologijai buvo suteiktas CE ženklas. Triklozanas klinikinėje praktikoje taikomas jau kelis dešimtmečius, jo kancerogeniškumo ir genotoksiškumo potencialas neaptiktas. Ši medžiaga yra greitai rezorbuojama, metabolizuojama ir pašalinama iš žmogaus organizmo. Triklozanas, pažeisdamas OŽI sukėlėjų – daugumos gram-teigiamų ir gram-neigiamų bakterijų membranas, sustabdo jų kolonizaciją chirurginės žaizdos vietoje. Šių siūlų antimikrobinis efektas pasireiškia prieš auksinį stafilokoką, epidermio stafilokoką ir meticilinui atsparias jų atmainas bei *Escherichia coli* ir *Klebsiella pneumoniae*, kolonizaciją. Šie antibakteriniai siūlai kontraindikuojami pacientams, kuriems nustatyta alergija triklozanui, senyvo amžiaus ar nusilpusiems pacientams, taip pat esant nepakankamai mitybai ir tais atvejais, kai dėl gretutinių sveikatos sutrikimų gali būti sulėtėjęs žaizdų gijimo procesas.

Chlorheksidinas taip pat veikia prieš gram-teigiamus ir gram-neigiamus mikroorganizmus, fakultatyvius anaerobus, aerobus ir mieles. Šios medžiagos veikimas, priklausomai nuo jo koncentracijos, jis gali būti bakteriostatinis arba bakteriocidinis. Technologijos gamintojai nepateikia išsamesnės informacijos apie chlorheksidinu padengtus chirurginius siūlus, o literatūros paieškos metu nebuvo rasta tyrimų, atliktų su šia technologija.

Kaip ir įprastiniai, antibakterinėmis medžiagomis padengti chirurginiai siūlai yra skirti naudoti sveikatos priežiūros įstaigose, teikiant ambulatorines ar stacionarias chirurgines sveikatos priežiūros paslaugas. Literatūros paieškos metu informacijos apie antibakterinėmis medžiagomis padengtų chirurginių siūlų kompensavimo tvarką Lietuvoje nebuvo rasta.

Alternatyvios technologijos. Šiame SPTV alternatyvia technologija laikomi – įprastiniai, antibakterine medžiaga nepadengti besirezorbuojantys chirurginiai siūlai: *Vicryl[®] (Ethicon)*; *Monocryl[®] (Ethicon)* ir *PDS[®] II (Ethicon)*. Alternatyvi technologija parinkta remiantis duomenimis, pateiktais aktualiuose SPTV, klinikinėse gairėse ir EUnetHTA rekomendacijose.

Technologijos klinikinis veiksmingumas. Triklozanu padengtų chirurginių siūlų santykinio klinikinio efektyvumo vertinimas remiasi 7 RCT. Tyrimų analizuojančių chlorheksidinu padengtus antibakterinius siūlus nerasta.

Statistiškai reikšmingo mirštamumo skirtumo tarp pacientų, kuriems naudoti antibakteriniai siūlai, lyginant su įprastiniais siūlais, nenustatyta. Visi mirties atvejai buvo nesusiję su chirurginiais siūlais, dažniausios mirties priežastys yra: septinis šokas, daugybinis organų funkcijos sutrikimas arba kardialinė, plautinė dekompenzacija. 4 RCT bendras OŽI dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis naudojant triklozanu padengtus siūlus. 2 RCT aprašyta visiška operacinės žaizdos dehiscencija (atsivėrimas), abiejuose tyrimuose jos dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis pacientams, kuriems naudoti triklozano siūlai. Chirurginio pjūvio išvarža nurodyta viename RCT, tačiau jame skirtumas tarp tiriamųjų grupių statistiškai nereikšmingas. Visuose RCT vertinta hospitalizacijos trukmė, tačiau tik viename tyrime ji tarp tiriamųjų grupių skyrėsi – triklozano siūlų grupėje hospitalizacija buvo trumpesnė nei įprastinių chirurginių siūlų grupėje. Viename RCT nustatyta, jog esant normaliam operacinės žaizdos gijimui, vidutinis slaugymo po operacijos laikotarpis siekia 9 dienas, o jei išsivysto OŽI – 15 dienų (p=0,043). Analizuojant kitus antrinius technologijos vertinimo rodiklius, negali būti

priimamos galutinės išvados, nes turimi duomenys yra priešaringi arba jų trūksta. Dviejuose RCT aptikti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp tiriamųjų grupių – pacientams, kuriems naudoti triklozanu padengti chirurginiai siūlai, buvo atliekama mažiau sudėtingų pakartotinių chirurginės žaizdos intervencijų. Priešingi rezultatai aptinkami kitame RCT, kuriame pacientams, kuriems naudoti triklozanu dengti siūlai, atlikta daugiau pakartotinių intervencijų. Nei viename iš įtrauktų RCT nebuvo vertinamas antibakterine medžiaga padengtų chirurginių siūlų poveikis paciento kūno funkcijoms, kasdienės veiklos atlikimui. Tiriamųjų gyvenimo kokybę vertinta viename RCT, kuriame statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių nenustatyta.

Remiantis vidutinio heterogeniškumo 7 RCT rezultatais, buvo atlikta metaanalizė, kuri atskleidė, jog taikant triklozanu padengtus chirurginius siūlus būdinga statistiškai reikšmingai mažesnė OŽI rizika, nei taikant įprastinius chirurginius siūlus ($p=0,03$). Tačiau, atlikus pogrupių analizę ir vertinant rezultatus po skirtingos apimties chirurginių intervencijų reikšmingo skirtumo tarp skirtingų siūlų neaptikta ($p=0,77$). Vertinant OŽI riziką pagal triklozanu padengtų siūlų tipą, reikšmingo skirtumo tarp *PDS[®] Plus* ir *PDS[®] II* siūlų nenustatyta ($p=0,22$), o Vicryl[®] Plus siūlai reikšmingai labiau nei Vicryl[®] siūlai sumažina bendrą OŽI riziką ($p=0,0001$). Analizuojant skirtingų tipų chirurgines žaizdas, antibakterinių ir įprastų chirurginių siūlų efektyvumas nesiskyrė, išskyrus vieno tyrimo rezultatus, kuriame užterštų chirurginių žaizdų atveju triklozanu padengti siūlai (lyginant su įprastiniais) reikšmingai labiau sumažino OŽI riziką ($p=0,004$). Svarbu paminėti, jog statistiškai reikšmingi skirtumai tarp tiriamųjų grupių buvo aptikti tyrimuose su didele šališkumo rizika, o tyrimuose su nenustatyta šališkumo rizika skirtumai buvo nereikšmingi.

Technologijos saugumas. Sunkių nepageidaujamų įvykių (NI) dažnis statistiškai reikšmingai nesiskiria tarp pacientų, kuriems naudojami antibakteriniai siūlai ir tų, kuriems naudojami įprastiniai chirurginiai siūlai, atitinkamai: 146/583 vs 138/602 ($p=0,39$). Lokalūs NI paminėti 2 RCT. Viename tyrime pooperacinės uždegiminės reakcijos į siūlus statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė pacientams, kuriems naudoti įprastiniai chirurginiai siūlai lyginant su antibakteriniais triklozanu padengtais siūlais: 7/91 vs 16/93 ($p<0,05$). Kitame RCT hematoma pjūvio vietoje dažniau pasireiškė pacientams, kuriems naudoti antibakteriniai siūlai, nei įprastiniai: 9,3 % vs 2,1 % ($p=0,02$). Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tyrimo grupių, vertinant kitus NI – patinimą, paraudimą ar žaizdos seromą – nenustatyta. Sisteminiai sunkūs NI aprašyti 3 tyrimuose, tačiau dauguma iš jų su chirurginiais siūlais nesusiję ir šių NI pasireiškimas tarp tiriamųjų grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Triklozanu padengtų chirurginių siūlų santykinio saugumo vertinimui trūksta mokslinių duomenų. Kadangi skirtinguose tyrimuose NI apibrėžiami nestandartizuotai, šie duomenys gali būti nepatikimi. Taip pat nustatyta žema tyrimų, aprašančių technologijos saugumo aspektus, metodologinė kokybė. Antibakterinėmis medžiagomis padengtų chirurginių siūlų saugumui įvertinti reikalingi tolimesni, išsamesni RCT ir registrų tyrimai. PSO pabrėžia, jog klinikiniuose tyrimuose reikalingas aiškus (standartizuotas) NI aprašymo protokolas, alerginių reakcijų rizikos vertinimas ir potencialaus rezistentiškumo antimikrobinėms medžiagoms stebėjimas.

Su technologijos taikymu susiję socialiniai aspektai. Paplitęs triklozanu papildytų produktų naudojimas gali būti susijęs su sumažėjusiu žmogaus organizmo jautrumu kliniškai svarbioms antibakterinėms medžiagoms ir dėl to kyla rizika visuomenės sveikatai. Literatūroje aptinkama įrodymų, jog per dieną iš buityje naudojamų produktų (pvz., rankų muilas) absorbuojamas triklozano kiekis yra didesnis, nei viename triklozanu padengtame chirurginiame siūle. Jei bus įrodyta, kad triklozanu padengti chirurginiai siūlai yra efektyvūs OŽI prevencijoje, gali prireikti apriboti produktų, turinčių šios medžiagos savo sudėtyje, naudojimą. Vis dėlto, pastaruosius 15 metų vykdomi įvairių mikroorganizmų atsparumo triklozanui tyrimai kol kas nesuteikia pakankamai įrodymų dėl pacientų atsparumo antibiotikams ar bakterinio rezistentiškumo triklozanui.

Tyrimų, analizuojančių pacientų požiūrį į šią technologiją, nebuvo rasta, tačiau PSO teigia, kad dauguma pacientų norėtų, jog jiems, siekiant sumažinti OŽI riziką, technologija būtų naudojama, tačiau pacientai privalo būti informuojami apie galimą alergijos triklozanui riziką.

Technologijos funkcinė vertė. Vadovaujantis Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ priedo 6 punktu, įvertinta šios sveikatos priežiūros technologijos funkcinė vertė pagal medicinos pagalbos priemonėms (MPP), siūlomoms įrašyti į Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų ir medicinos priemonių sąrašą, taikomus kriterijus (žr. 1 lentelė). Akreditavimo tarnyba nustatė, kad šios **MPP funkcinė vertė – 8 balai**.

1 lentelė. Antibakterine medžiaga (triklozanu) padengtų chirurginių siūlų funkcinės vertės nustatymas.

Kriterijai	Balai	Paaiškinimas
Ligos įtaka sveikatai	3	OŽI yra gyvybei pavojingas sveikatos sutrikimas. Sunkiais atvejais OŽI du kartus padidina mirties dėl sepsio ar kitų komplikacijų riziką. 17 % mirties atvejų, po atliktos chirurginės operacijos, yra susiję su OŽI.
Socialinė MPP svarba	1	Mokslinėje literatūroje neaptikta pakankamai duomenų apie antibakterine medžiaga padengtų chirurginių siūlų poveikį prarastų funkcijų – paciento kūno funkcijų ar kasdienės veiklos atlikimo gebėjimų – atkūrimui. Pacientų gyvenimo kokybė buvo vertinta viename RCT, kuriame statistiškai reikšmingų skirtumų tarp vertinamos technologijos ir jos alternatyvų neaptikta.
MPP inovatyvumas	1	Antibakterine medžiaga padengtus chirurginius siūlus rekomenduojama taikyti tik kai kurioms indikacijoms – JAV chirurgų kolegijos OŽI draugija rekomenduoja, triklozanu padengtus siūlus taikyti chirurginio pjūvio uždarymui, esant švarioms ir švarioms-mažai užterštoms chirurginėms pilvo žaizdoms.
Klinikinis efektyvumas	3	Klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizės rezultatai atskleidė, kad triklozanu padengti siūlai reikšmingai labiau sumažina bendrą OŽI riziką nei neantibakteriniai chirurginiai siūlai. Klinikinių tyrimų duomenys apie kitus technologijos efektyvumo rodiklius yra prieštaringi arba jų trūksta.
Ekonominis efektyvumas	-	Nevertintas, tai nebuvo šio sveikatos priežiūros technologijos vertinimo objektas.
IŠ VISO:		8

Santrumpos: MPP – medicinos pagalbos priemonė; OŽI – operacinių žaizdų infekcijos; RCT – klinikinis atsitiktinių imčių tyrimas; JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos.

IŠVADOS:

1. Visi šiame vertinime analizuojami duomenys atspindi tik triklozanu padengtų chirurginių siūlų klinikinius rodiklius. Nebuvo rasta jokių publikuotų klinikinių studijų, kuriose analizuoti kitomis antibakterinėmis medžiagomis (chlorheksidinu) padengti siūlai.
2. Remiantis vidutiniškai patikimais klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų rezultatais nustatyta, jog triklozanu padengti chirurginiai siūlai statistiškai reikšmingai sumažina bendrą operacinių žaizdų infekcijų riziką.
3. Santykinis triklozanu padengtų chirurginių siūlų saugumas negali būti patvirtintas dėl nepakankamo nepageidaujamų įvykių aprašymo klinikiniuose tyrimuose. Vis dėlto, remiantis turimais duomenimis, dažniausiai minimos šios komplikacijos: bendros chirurginio pjūvio komplikacijos, paraudimas, seroma, hematoma, uždegiminė odos reakcija.

REKOMENDACIJOS:

1. Reikalingas tiesioginis triklozanu padengtų siūlų palyginimas su kitais antibakteriniais chirurginiais siūlais, nes nepaisant to, jog chlorheksidinu padengti siūlai jau yra rinkoje, publikuotų klinikinių tyrimų su jais nebuvo rasta.
2. Tiriant antibakterinius siūlus, turėtų būti atliekami klinikiniai atsitiktinių imčių tyrimai, analizuojantys su operacinių žaizdų infekcijomis susijusias pasekmes, klasifikuojant žaizdas į paviršines, giliausias bei organų ir ertmių.