

Washington University School of Medicine Digital Commons@Becker

Open Access Publications

2013

Tác dụng của việc tắm bằng dung dịch chlorhexidine hàng ngày đối với tình trạng nhiễm khuẩn bệnh viện.

Michael W. Climo

Hunter Holmes McGuire Veterans Affairs Medical Center

Deborah S. Yokoe

Harvard Medical School

David K. Warren

Washington University School of Medicine in St. Louis

Trish M. Perl

John Hopkins University

Maureen Bolon

Northernwestern University

See next page for additional authors

Follow this and additional works at: http://digitalcommons.wustl.edu/open_access_pubs

Recommended Citation

Climo, Michael W.; Yokoe, Deborah S.; Warren, David K.; Perl, Trish M.; Bolon, Maureen; Herwaldt, Loreen A.; Weinstein, Robert A.; Sepkowitz, Kent A.; Jernigan, John A.; Sanogo, Kakotan; and Wong, Edward S., "Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection." *fte New England Journal of Medicine*.368,6. 533-542. (2013).
http://digitalcommons.wustl.edu/open_access_pubs/2575

Authors

Michael W. Climo, Deborah S. Yokoe, David K. Warren, Trish M. Perl, Maureen Bolon, Loreen A. Herwaldt, Robert A. Weinstein, Kent A. Sepkowitz, John A. Jernigan, Kakotan Sanogo, and Edward S. Wong

ORIGINAL ARTICLE

Tác dụng của việc tắm bằng dung dịch chlorhexidine hàng ngày đối với tình trạng nhiễm khuẩn bệnh viện.

Michael W. Climo, M.D., Deborah S. Yokoe, M.D., M.P.H., David K. Warren, M.D., Trish M. Perl, M.D., Maureen Bolon, M.D., Loreen A. Herwaldt, M.D., Robert A. Weinstein, M.D., Kent A. Sepkowitz, M.D., John A. Jernigan, M.D., Kakotan Sanogo, M.S., and Edward S. Wong, M.D.

TÓM TẮT

BỐI CẢNH

Kết quả từ các nghiên cứu quan sát đơn trung tâm trước đây cho thấy việc tắm hàng ngày cho bệnh nhân bằng chlorhexidine có thể ngăn ngừa nhiễm khuẩn máu mắc phải tại bệnh viện và sự xuất hiện các vi sinh vật đa kháng thuốc (MDROs).

PHƯƠNG PHÁP

Chúng tôi đã tiến hành một thử nghiệm chéo, ngẫu nhiên theo cụm, đa trung tâm, không mù để đánh giá ảnh hưởng của việc tắm hàng ngày bằng khăn tắm chlorhexidine đối với việc nhiễm MDROs và tỷ lệ nhiễm khuẩn máu mắc phải tại bệnh viện. Chín đơn vị hồi sức tích cực và ghép tủy xương tại sáu bệnh viện đã được phân bổ ngẫu nhiên để tắm cho bệnh nhân bằng khăn tắm chlorhexidine 2% không cần rửa lại hoặc bằng khăn không chứa chất kháng khuẩn trong thời gian 6 tháng, sau đó đổi sang sản phẩm còn lại trong 6 tháng tiếp theo. Tỷ lệ nhiễm các vi sinh vật đa kháng thuốc (MDROs) và tỷ lệ nhiễm khuẩn máu mắc phải tại bệnh viện được so sánh giữa hai giai đoạn bằng phương pháp phân tích hồi quy Poisson.

KẾT QUẢ

Tổng cộng có 7727 bệnh nhân đã tham gia trong suốt nghiên cứu. Tỷ lệ nhiễm MDRO tổng thể là 5.10 ca trên 1000 ngày-bệnh nhân khi tắm bằng chlorhexidine so với 6.60 ca trên 1000 ngày-bệnh nhân khi dùng khăn lau không kháng khuẩn ($P = 0.03$), tương đương với tỷ lệ thấp hơn 23% khi tắm bằng chlorhexidine. Tỷ lệ nhiễm khuẩn máu mắc phải tại bệnh viện tổng thể là 4.78 ca trên 1000 ngày-bệnh nhân khi tắm bằng chlorhexidine so với 6.60 ca trên 1000 ngày-bệnh nhân khi dùng khăn lau không kháng khuẩn ($P=0.007$), tỷ lệ thấp hơn 28% với khăn tắm chlorhexidine. Không có phản ứng đa nghiệm trọng nào được ghi nhận trong cả hai giai đoạn nghiên cứu.

KẾT LUẬN

Việc tắm hàng ngày bằng khăn tắm chlorhexidine đã làm giảm đáng kể nguy cơ nhiễm MDROs và sự phát triển của các bệnh nhiễm khuẩn máu mắc phải tại bệnh viện. (Được tài trợ bởi Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh và Sage Products; số ClinicalTrials.gov, NCT00502476.)

From the Hunter Holmes McGuire Veterans Affairs Medical Center (M.W.C., E.S.W.) and the Virginia Commonwealth University Medical Center (M.W.C., K.S., E.S.W.), Richmond; Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston (D.S.Y.); Washington University School of Medicine, St. Louis (D.K.W.); Johns Hopkins University, Baltimore (T.M.P.); Northwestern University (M.B.) and Cook County Health and Hospitals System (R.A.W.), Chicago; Iowa University Hospital, Iowa City (L.A.H.); Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York (K.A.S.); and the Prevention Epicenters Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (J.A.J.). Address reprint requests to Dr. Climo at the McGuire Veterans Affairs Medical Center, 1201 Broad Rock Blvd., Section 111-C, Richmond, VA 23249, or at michael.climo@va.gov.

This article was updated on May 23, 2013, at NEJM.org.

N Engl J Med 2013;368:533-42.
DOI: 10.1056/NEJMoa1113849

Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.

Các vi sinh vật đa kháng thuốc (MDROs), bao gồm *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) và *Enterococcus* kháng vancomycin (VRE), đã trở nên phổ biến tại nhiều cơ sở chăm sóc cấp tính và chăm sóc dài hạn.¹⁻⁵ Nhiễm khuẩn với các sinh vật này thường khó điều trị, do nguồn thuốc kháng sinh hiệu quả ngày càng khan hiếm. Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (CDC) đã ban hành nhiều chiến lược khác nhau, bao gồm vệ sinh tay và sử dụng các biện pháp phòng ngừa cách ly, để hạn chế sự lây lan của các sinh vật này giữa các bệnh nhân, nhưng những chiến lược này đòi hỏi sự tuân thủ nhất quán của một lượng lớn nhân viên y tế trong các lần tiếp xúc thường xuyên với bệnh nhân và có thể khó duy trì.⁶ Ngoài ra, các nhiễm khuẩn liên quan đến chăm sóc y tế bao gồm các vi sinh vật này và các vi sinh vật khác^{7,8} có liên quan đến tỷ lệ bệnh tật và tử vong đáng kể và với các chi phí dư thừa đáng kể mà trong một số trường hợp, không còn được hoàn trả bởi các bên thanh toán thứ ba, bao gồm Trung tâm Dịch vụ Medicare và Medicaid.^{9,10}

Các biện pháp can thiệp có mục tiêu, đặc biệt là trong các đơn vị chăm sóc tích cực (ICU), có thể làm giảm đáng kể nguy cơ nhiễm khuẩn máu mắc phải trong bệnh viện liên quan đến việc sử dụng catheter tĩnh mạch trung tâm. Một số nghiên cứu lớn đã chỉ ra rằng việc cải thiện quy trình đặt catheter, bao gồm chuẩn hóa việc khử khuẩn vị trí đặt catheter bằng cách sử dụng các sản phẩm chứa chlorhexidine, có thể làm giảm nguy cơ nhiễm trùng.¹¹⁻¹³ Tuy nhiên, việc sử dụng các chất sát khuẩn để tắm cho bệnh nhân hiện vẫn được coi là gây tranh cãi.

Chlorhexidine gluconate là một chất sát khuẩn có tác dụng phổ rộng chống lại nhiều loại vi sinh vật, bao gồm cả *S. aureus* và các loài enterococcus. Không giống như nhiều chất sát khuẩn khác, chlorhexidine có hoạt tính kháng khuẩn kéo dài, có thể làm giảm gánh nặng vi khuẩn trên da bệnh nhân và ngăn ngừa ô nhiễm môi trường thứ phát. Vernon và cộng sự phát hiện ra rằng việc tắm rửa hàng ngày bằng khăn tắm chlorhexidine làm giảm số lượng khuẩn lạc VRE trên da xuống 2,5 log, so với việc tắm bằng xà phòng và nước, cũng như giảm 40% sự lây nhiễm VRE trên tay nhân viên y tế và 30% trên các bề mặt môi trường.¹⁴ Bằng cách kiểm soát nguồn lây, các nhà nghiên cứu này đã giảm tỷ lệ nhiễm VRE ở các bệnh nhân đi 66%.

Vì nhiễm khuẩn máu mắc phải trong bệnh viện thường do vi sinh vật trên da xâm nhập vào máu qua ống thông mạch máu hoặc các vết thương hở khác trên da, nên việc khử khuẩn da về mặt lý thuyết cũng có thể làm giảm nguy cơ nhiễm trùng. Bleasdale và cộng sự đã phát hiện ra rằng việc tắm rửa hàng ngày bằng khăn tắm dung dịch chlorhexidine 2% làm giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn máu nguyên phát đến 60%.¹⁵ Nghiên cứu quan sát trước đây của chúng tôi đánh giá việc tắm rửa bằng chlorhexidine tại sáu đơn vị chăm sóc tích cực (ICU) cho thấy giảm 66% tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết do VRE.¹⁶ Các nghiên cứu trước đây về việc tắm bằng chlorhexidine chủ yếu là các nghiên cứu quan sát đơn trung tâm, so sánh trước và sau can thiệp, với khả năng áp dụng kết quả tổng quát hạn chế. Do đó, chúng tôi đã tiến hành một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên để đánh giá hiệu quả của việc tắm bằng chlorhexidine trong việc giảm nguy cơ nhiễm khuẩn đa kháng thuốc (MDRO) và nhiễm khuẩn máu mắc phải trong bệnh viện ở những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc các bệnh nhiễm khuẩn liên quan đến chăm sóc sức khỏe.

PHƯƠNG PHÁP

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi đã thực hiện một nghiên cứu chéo ngẫu nhiên theo cụm bao gồm các bệnh nhân nhập viện tại sáu đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) hoặc đơn vị ghép tủy xương từ tháng 8 năm 2007 đến tháng 2 năm 2009. Các đơn vị được phân bổ ngẫu nhiên để thực hiện tắm rửa hàng ngày cho bệnh nhân bằng khăn lau không kháng khuẩn (Comfort Bath, Sage Products) (nhóm đối chứng) hoặc khăn lau tắm 2% chlorhexidine gluconate (Khăn lau 2% Chlorhexidine Gluconate Chuẩn bị da trước phẫu thuật cho bệnh nhân, Sage Products) (nhóm can thiệp) trong giai đoạn 6 tháng đầu tiên của nghiên cứu, sau đó là tắm rửa hàng ngày bằng sản phẩm thay thế trong giai đoạn 6 tháng thứ hai.

Việc tắm rửa được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tóm lại, khăn tắm được sử dụng theo trình tự để rửa sạch toàn bộ bề mặt cơ thể, ngoại trừ mặt khi tắm bằng khăn tắm dung dịch chlorhexidine 2%, nhằm tránh tiếp xúc với niêm mạc mắt và miệng. Không có giai đoạn rửa trôi trong quá trình chuyển sang sản phẩm mới. Nhiễm khuẩn và sự xuất hiện của vi khuẩn kháng thuốc đa kháng (MDRO) được theo dõi trong 2 ngày sau khi chuyển đổi và được quy cho phương pháp tắm rửa trước đó nếu xảy ra trong khoảng thời gian đó.

Thứ tự mà các đơn vị được phân bổ vào giai đoạn đối chứng hoặc can thiệp đã được phân tầng theo loại đơn vị và cơ sở. Chín đơn vị tham gia được chia thành hai nhóm. Nhóm 1 (năm đơn vị) bắt đầu bằng việc tắm với khăn tắm chlorhexidine, tiếp theo là tắm bằng khăn không kháng khuẩn. Nhóm 2 (bốn đơn vị) bắt đầu bằng việc tắm với khăn không kháng khuẩn, tiếp theo là tắm bằng khăn tắm chlorhexidine. Các nghiên cứu viên và nhân viên lâm sàng đều biết về việc sử dụng sản phẩm tắm đối chứng hoặc can thiệp.

Trước khi nghiên cứu bắt đầu, các y tá đã được hướng dẫn về kỹ thuật tắm rửa đúng cách cho bệnh nhân bằng cả hai loại khăn tắm. Các sản phẩm chăm sóc da không tương thích với chlorhexidine đã được loại bỏ trước khi nghiên cứu bắt đầu. Nhân viên điều dưỡng theo dõi các phản ứng da của bệnh nhân và báo cáo cho các nhà nghiên cứu, những người đã chấm điểm các phản ứng da theo thang điểm từ 1 đến 4 (số điểm cao hơn cho thấy mức độ nghiêm trọng hơn) và xác định xem các phản ứng đó có phải do tắm rửa gây ra hay không (để biết chi tiết về các đánh giá và thang điểm, xem Phụ lục bổ sung, có sẵn cùng với toàn văn bài báo này tại NEJM.org).

Tất cả các đơn vị đều thực hiện xét nghiệm giám sát chủ động đối với MRSA và VRE trong suốt thời gian nghiên cứu. Nhân viên đơn vị lấy mẫu dịch mũi (để xét nghiệm MRSA) và vùng quanh trực tràng (để xét nghiệm VRE) từ bệnh nhân trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện và khi xuất viện. Phòng thí nghiệm vi sinh tại mỗi cơ sở đã xử lý các mẫu giám sát bằng phương pháp nuôi cấy tiêu chuẩn hoặc phương pháp phân tử (phản ứng chuỗi polymerase) để xác định MRSA và VRE. Tất cả bệnh nhân được phát hiện nhiễm hoặc mang mầm bệnh MRSA hoặc VRE đều được áp dụng biện pháp phòng ngừa lây nhiễm qua tiếp xúc ngay khi nhập viện.

Mỗi đơn vị tham gia gửi ít nhất 10 mẫu phân lập MRSA và VRE riêng biệt thu được từ bệnh nhân đến trung tâm điều phối mỗi tháng để thử nghiệm độ nhạy cảm với chlorhexidine. Thử nghiệm độ nhạy cảm được thực hiện bằng phương pháp pha loãng trên thạch, với nồng độ chlorhexidine dao động từ 0,1 đến 1024,0 µg/ml.¹⁷

GIÁM SÁT NGHIÊN CỨU

Công ty Sage Products đã cung cấp khăn lau tắm chlorhexidine và khăn lau không kháng khuẩn cho các đơn vị tham gia trong suốt thời gian nghiên cứu, cung cấp hỗ trợ kỹ thuật và giáo dục, và tham gia các cuộc họp trực tuyến hàng tuần với nhóm nghiên cứu trong quá trình thực hiện nghiên cứu, nhưng không tham gia vào thiết kế nghiên cứu, phân tích dữ liệu hoặc chuẩn bị bản thảo. Nghiên cứu đã được phê duyệt bởi hội đồng đánh giá đạo đức tại các trung tâm nghiên cứu và CDC. Việc miễn trừ yêu cầu đồng ý bằng văn bản đã được chấp thuận tại mỗi cơ sở, do tính chất rủi ro tối thiểu của nghiên cứu. Những bệnh nhân từ chối tham gia không được tắm bằng khăn lau tắm chlorhexidine. Tất cả các tác giả đều đảm bảo tính đầy đủ và chính xác của dữ liệu được trình bày và tính trung thực của báo cáo này so với đề cương nghiên cứu, có sẵn tại NEJM.org.

ĐỊNH NGHĨA

Các trường hợp nhiễm khuẩn hoặc mang mầm bệnh MRSA hoặc VRE mới phát sinh và hiện mắc được phân loại như đã mô tả trước đây.¹⁶ Nhiễm khuẩn máu được xác định bằng cách sử dụng các định nghĩa của Mạng lưới An toàn Chăm sóc Sức khỏe Quốc gia.¹⁸ Nhiễm khuẩn máu mắc phải tại bệnh viện được định nghĩa là nhiễm khuẩn máu được phát hiện sau hơn 48 giờ kể từ khi nhập viện. Nhiễm khuẩn máu nguyên phát được định nghĩa là nhiễm khuẩn máu mắc phải tại bệnh viện được phát hiện sau hơn 48 giờ kể từ khi nhập viện mà không có nguồn nhiễm khuẩn thứ phát nào có thể quy kết. Nhiễm khuẩn máu liên quan đến catheter tĩnh mạch trung tâm được định nghĩa là nhiễm khuẩn máu nguyên phát ở những bệnh nhân có ít nhất một catheter tĩnh mạch trung tâm được đặt trong vòng 48 giờ trước khi phát hiện nhiễm trùng.

GIÁM ĐOẠN ĐIỀU TRỊ

Vào ngày 28 tháng 6 năm 2008, Sage Products đã tiến hành thu hồi trên toàn quốc các khăn lau tắm chlorhexidine 2% do một số lô sản phẩm bị nhiễm khuẩn *Burkholderia cepacia*. Các đơn vị sử dụng sản phẩm chlorhexidine vào thời điểm thu hồi đã được chuyển sang sử dụng khăn lau không kháng khuẩn, và các hội đồng đánh giá đạo đức nghiên cứu đã được thông báo ngay lập tức. Sau khi khắc phục và được các hội đồng đánh giá đạo đức nghiên cứu phê duyệt, việc sử dụng sản phẩm chlorhexidine đã được tiếp tục. Dữ liệu từ các đơn vị được chỉ định sử dụng khăn lau tắm chlorhexidine

Bảng 1. Đặc điểm của các đơn vị nghiên cứu tham gia.*

Bệnh viện	Đơn vị	Mean No. of Monthly Admissions	Mean No. of Monthly Patient-Days	Mean Length of Stay	MRSA Prevalence	VRE Prevalence	Baseline Rate of Primary Bloodstream Infections†
		NUMBER (range)		days	percent of ADMISSIONS		no./ 1000 patient-days
Group 1							
A	MICU	123.8 (114–142)	692.3 (504–773)	5.6	11.0	21.0	8.1
C	SICU	46.3 (31–59)	285.7 (251–314)	6.2	11.4	4.3	9.6
D	SICU 2	51.6 (32–71)	285.7 (227–338)	5.5	4.4	2.8	0
E	CSICU	85.3 (80–100)	425.9 (375–486)	5.0	6.6	8.3	0.4
F	BMT	41.8 (32–58)	786.3 (725–858)	18.8	2.4	21.6	5.5
Group 2							
B	MICU	111.6 (98–126)	598.8 (449–641)	5.4	21.8	21.0	3.1
C	MICU–CCU	55.8 (43–73)	299.1 (211–345)	5.4	16.1	9.7	8.5
D	SICU 1	62.3 (47–76)	316.3 (266–356)	5.1	10.8	8.2	2.2
E	MICU	72.7 (56–88)	467.1 (404–525)	6.4	23.3	27.9	8.7

* Nhóm 1 sử dụng khăn lau tắm chlorhexidine trong 6 tháng đầu và khăn lau không kháng khuẩn trong 6 tháng tiếp theo, nhóm 2 làm ngược lại. BMT viết tắt của đơn vị ghép tủy xương, CSICU là đơn vị chăm sóc đặc biệt phẫu thuật tim mạch, MICU là đơn vị chăm sóc đặc biệt nội khoa, MICU–CCU là đơn vị chăm sóc đặc biệt nội khoa và chăm sóc tim mạch kết hợp, MRSA là tụ cầu vàng kháng methicillin, SICU là đơn vị chăm sóc đặc biệt phẫu thuật, và VRE là *enterococcus* kháng vancomycin.

† Tỷ lệ cơ bản của các bệnh nhiễm trùng máu nguyên phát được định nghĩa là số ca mắc mới trong số các bệnh nhân đủ điều kiện trong giai đoạn đối chứng.

trong thời gian thu hồi đã được loại bỏ khỏi phân tích cuối cùng.

PHÂN TÍCH THỐNG KẾ

Chúng tôi đã đánh giá sự thay đổi về tỷ lệ trung bình mắc MRSA và VRE cũng như các bệnh nhiễm khuẩn máu mắc phải trong bệnh viện. Chúng tôi đã kiểm định giả thuyết không rằng tỷ lệ trong giai đoạn đối chứng bằng tỷ lệ trong giai đoạn can thiệp, bằng cách sử dụng thủ tục PROC GENMOD trong phần mềm SAS, phiên bản 8.2 (SAS Institute), để xây dựng mô hình hồi quy Poisson có tính đến tỷ lệ hiện mắc hàng tháng của tình trạng nhiễm khuẩn hoặc nhiễm khuẩn MRSA và VRE ở mỗi đơn vị như những yếu tố gây nhiễu tiềm ẩn.

thời gian nằm viện trung bình, tỷ lệ sử dụng catheter tĩnh mạch trung tâm, tuổi trung vị của bệnh nhân, phân bố giới tính bệnh nhân, tỷ lệ nhiễm khuẩn hoặc mang mầm bệnh MRSA hàng tháng, tỷ lệ nhiễm khuẩn hoặc mang mầm bệnh VRE hàng tháng, tỷ lệ nhiễm khuẩn hoặc mang mầm bệnh MRSA hiện có tại thời điểm nhập viện và tỷ lệ nhiễm khuẩn hoặc mang mầm bệnh VRE hiện có tại thời điểm nhập viện. Chúng tôi đã so sánh sự thay đổi về tỷ lệ nhiễm khuẩn máu nguyên phát giữa giai đoạn đối chứng và giai đoạn can thiệp. Các biến liên tục được kiểm tra bằng cách sử dụng kiểm định t hai mẫu và mô hình hồi quy tuyến tính, và các biến phân loại được kiểm tra bằng kiểm định chính xác Fisher.

Chúng tôi đã sử dụng mô hình hồi quy rủi ro tỷ lệ Cox để so sánh thời gian từ khi nhập viện cho đến khi nhiễm khuẩn máu nguyên phát đầu tiên giữa nhóm đối chứng và nhóm can thiệp. Chúng tôi tính thời gian sống sót là khoảng thời gian giữa lúc nhập viện và xuất viện khỏi đơn vị nghiên cứu đối với những bệnh nhân không bị nhiễm khuẩn máu nguyên phát và là khoảng thời gian giữa lúc nhập viện và kết quả cấy khuẩn dương tính đầu tiên đối với những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn máu nguyên phát.

Chúng tôi đã xem xét ảnh hưởng của các đặc điểm đơn vị sau đây đến tỷ lệ nhiễm khuẩn máu nguyên phát: quy mô đơn vị, loại đơn vị,

KẾT QUẢ

ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC ĐƠN VỊ NGHIÊN CỨU

Mười hai đơn vị từ bảy bệnh viện đã được tuyển chọn để tham gia vào nghiên cứu dự kiến kéo dài 12 tháng. Một đơn vị đã rút khỏi nghiên cứu và hai đơn vị đã bị loại khỏi phân tích do mức độ tuân thủ thấp với phác đồ nghiên cứu. Chín đơn vị nghiên cứu cuối cùng bao gồm các đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) nội khoa, chăm sóc tim mạch, phẫu thuật và phẫu thuật tim, cùng một đơn vị ghép tủy xương (Bảng 1). Chỉ có 8 (0,1%)

Bảng 2. Tỷ lệ mắc các bệnh nhiễm trùng máu mắc phải trong bệnh viện và sự xuất hiện của các vi sinh vật kháng thuốc đa kháng (MDROS), MRSA và VRE.*

Biến	Giai đoạn can thiệp	Thời gian kiểm soát	Giá trị P
Số lượng ca nhập viện	3970	3842	0.32
Tổng số ngày chăm sóc	24,902	24,983	0.85
Thời gian sử dụng catheter trung tâm (ngày)	13,425	13,049	0.14
Thời gian lưu trú trung bình (ngày)	6.4	6.4	0.53
Tỷ lệ nhiễm MRSA (%)	13.8	12.8	0.14
Tỷ lệ hiện mắc VRE (%)	16.3	15.1	0.24
Nhiễm mới MDRO			
Số ca nhiễm khuẩn	127	165	0.03
Tỷ lệ mắc bệnh (số ca/1000 ngày-bệnh nhân)	5.10	6.60	
Nhiễm mới VRE			
Số ca nhiễm khuẩn	80	107	0.05
Tỷ lệ mắc bệnh (số ca/1000 ngày-bệnh nhân)	3.21	4.28	
Nhiễm mới MRSA			
Số ca nhiễm khuẩn	47	58	0.29
Tỷ lệ mắc bệnh (số ca/1000 ngày-bệnh nhân)	1.89	2.32	
Nhiễm trùng máu bệnh viện			
Số ca nhiễm khuẩn	119	165	0.007
Tỷ lệ mắc bệnh (số ca/1000 ngày-bệnh nhân)	4.78	6.60	
Nhiễm trùng máu nguyên phát			
Số ca nhiễm khuẩn	90	131	0.006
Tỷ lệ mắc bệnh (số ca/1000 ngày-bệnh nhân)	3.61	5.24	
Nhiễm trùng máu liên quan đến catheter trung tâm			
Số ca nhiễm khuẩn	21	43	0.004
Tỷ lệ mắc bệnh (số ca/1000 ngày-bệnh nhân)	1.55	3.30	
Nhiễm trùng máu thứ phát			
Số ca nhiễm khuẩn	29	34	0.45
Tỷ lệ mắc bệnh (số ca/1000 ngày-bệnh nhân)	1.20	1.40	

* Tỷ lệ hiện mắc được định nghĩa là tổng số ca hiện mắc trên 100 bệnh nhân nhập viện vào đơn vị nghiên cứu. Tỷ lệ mắc mới được định nghĩa là tổng số ca mắc mới trong số các bệnh nhân đủ điều kiện.

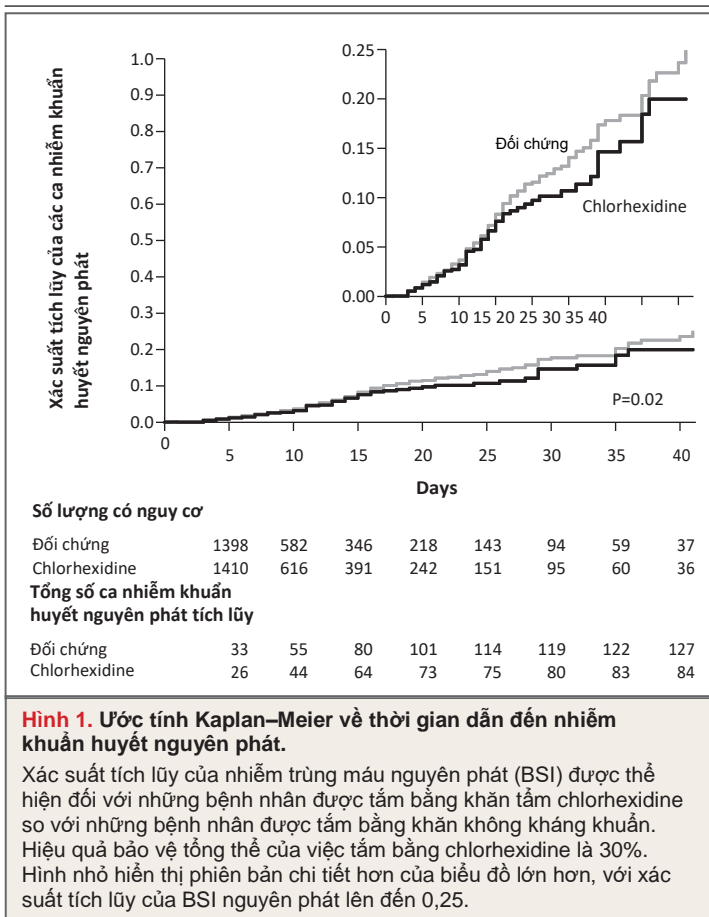
trong số 7735 bệnh nhân nhập viện tại các đơn vị tham gia từ chối tham gia nghiên cứu, và dữ liệu từ tất cả 7727 bệnh nhân đồng ý tham gia đã được đưa vào phân tích theo nguyên tắc "ý định điều trị".

NHIỄM MRSA VÀ VRE

Trong giai đoạn đối chứng, khi sử dụng khăn không kháng khuẩn, đã phát hiện 165 trường hợp nhiễm MRSA hoặc VRE mới, so với 127 trường hợp trong giai đoạn tắm bằng chlorhexidine. Tỷ lệ nhiễm MRSA hoặc VRE nói chung thấp hơn 23% trong giai đoạn can thiệp (5,10

so với 6,60 trường hợp trên 1000 ngày bệnh nhân, P=0,03) (Bảng 2). Việc giảm tỷ lệ mắc VRE và MRSA không liên quan đến tỷ lệ hiện mắc hàng tháng của tình trạng nhiễm khuẩn hoặc nhiễm khuẩn MRSA hoặc VRE.

Tỷ lệ nhiễm VRE nói chung thấp hơn 25% trong giai đoạn can thiệp so với giai đoạn đối chứng (3,21 so với 4,28 ca trên 1000 ngày điều trị, P=0,05). Tỷ lệ nhiễm MRSA nói chung thấp hơn 19% trong giai đoạn can thiệp so với giai đoạn đối chứng, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (1,89 so với 2,32 ca trên 1000 ngày điều trị, P=0,29).



NHIỄM KHUẨN MÁU

Nhìn chung, có 165 trường hợp nhiễm khuẩn máu mắc phải tại bệnh viện được phát hiện ở bệnh nhân trong giai đoạn đối chứng, so với 119 trường hợp trong giai đoạn can thiệp. Tỷ lệ nhiễm khuẩn máu mắc phải tại bệnh viện thấp hơn 28% trong giai đoạn can thiệp so với giai đoạn đối chứng (4,78 so với 6,60 trường hợp trên 1000 ngày bệnh nhân, P = 0,007) (Bảng 2). Kết quả này phản ánh tỷ lệ nhiễm khuẩn máu nguyên phát thấp hơn 31% trong giai đoạn can thiệp so với giai đoạn đối chứng (3,61 so với 5,24 trường hợp trên 1000 ngày bệnh nhân, P = 0,006). Tỷ lệ nhiễm khuẩn máu liên quan đến catheter trung tâm thấp hơn 53% trong giai đoạn can thiệp so với giai đoạn đối chứng (1,55 so với 3,30 trường hợp trên 1000 ngày đặt catheter, P = 0,004). Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết thứ phát không khác biệt đáng kể giữa giai đoạn can thiệp và giai đoạn đối chứng.

Dựa trên phân tích hồi quy tỷ lệ nguy cơ Cox, nguy cơ mắc nhiễm trùng

máu nguyên phát thấp hơn đáng kể ở những bệnh nhân được tắm bằng chlorhexidine so với những bệnh nhân được tắm bằng khăn không kháng khuẩn (P = 0,02) (Hình 1). Hiệu quả này rõ rệt hơn ở những bệnh nhân có thời gian nằm viện lâu hơn. Trong số những bệnh nhân nằm viện hơn 7 ngày, nguy cơ tương đối mắc nhiễm khuẩn máu nguyên phát là 0,69 (khoảng tin cậy 95% [CI], 0,47 đến 0,99) đối với những bệnh nhân được tắm bằng chlorhexidine so với những bệnh nhân được tắm bằng khăn không kháng khuẩn. Trong số những bệnh nhân nằm viện hơn 14 ngày, nguy cơ tương đối mắc nhiễm khuẩn máu nguyên phát là 0,51 (khoảng tin cậy 95% [CI], 0,30 đến 0,87) đối với những bệnh nhân được tắm bằng chlorhexidine so với những bệnh nhân được tắm bằng khăn không kháng khuẩn.

Trong số 221 trường hợp nhiễm khuẩn máu nguyên phát, các tác nhân gây bệnh phổ biến nhất là tụ cầu khuẩn (30%), trực khuẩn gram âm (23%), enterococcus (20%) và nấm (13%) (Bảng 3). Tỷ lệ mắc nhiễm khuẩn máu nguyên phát do tụ cầu khuẩn coagulase âm tính thấp hơn 56% trong giai đoạn can thiệp so với giai đoạn đối chứng (0,60 so với 1,36 trường hợp trên 1000 ngày bệnh nhân, P = 0,008). Tương tự, tỷ lệ mắc nhiễm khuẩn máu nguyên phát do nấm thấp hơn 53% trong giai đoạn can thiệp so với giai đoạn đối chứng, nhưng kết quả này không có ý nghĩa thống kê (0,36 so với 0,76 trường hợp trên 1000 ngày bệnh nhân, P = 0,06).

Tỷ lệ nhiễm khuẩn máu liên quan đến catheter trung tâm thấp hơn đáng kể trong giai đoạn can thiệp so với giai đoạn đối chứng đối với các trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn gram dương (0,89 so với 1,76 trường hợp trên 1000 ngày sử dụng catheter, P = 0,05) và nhiễm khuẩn do nấm (0,07 so với 0,77 trường hợp trên 1000 ngày sử dụng catheter, P < 0,001). Nhìn chung, tỷ lệ nhiễm khuẩn máu do nấm liên quan đến catheter trung tâm thấp hơn 90% trong giai đoạn can thiệp so với giai đoạn đối chứng. Tắm bằng chlorhexidine không liên quan đến việc giảm đáng kể tỷ lệ nhiễm khuẩn máu liên quan đến catheter trung tâm do vi khuẩn gram âm hoặc do VRE hoặc MRSA, những phát hiện này có thể liên quan đến số lượng nhiễm khuẩn do các vi sinh vật này gây ra thấp.

Do lo ngại rằng việc gián đoạn điều trị có thể ảnh hưởng đến kết quả quan sát được, chúng tôi đã thực hiện một phân tích bổ sung về tỷ lệ mắc nhiễm khuẩn máu bao gồm cả những tháng mà các đơn vị bị ảnh hưởng bởi đợt thu hồi toàn quốc đã sử dụng khăn

Bảng 3. Các tác nhân gây bệnh của các ca nhiễm khuẩn huyết nguyên phát đã được xác định.*

Tác nhân	Giai đoạn can thiệp		Giai đoạn đối chứng		Giá trị P
	Số ca nhiễm khuẩn	Tỷ lệ mắc bệnh	Số ca nhiễm khuẩn	Tỷ lệ mắc bệnh	
Staphylococci	24	0.96	42	1.68	0.03
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	0.36	8	0.32	0.80
Coagulase-negative staphylococci	15	0.60	34	1.36	0.008
Enterococci	19	0.76	26	1.04	0.30
<i>Enterococcus faecalis</i>	13	0.52	19	0.76	0.29
<i>E. FAECIUM</i>	6	0.24	6	0.24	1.00
Gram-negative bacilli	23	0.92	27	1.08	0.58
Acinetobacter	1	0.04	2	0.08	1.00
Escherichia	8	0.32	6	0.24	0.52
Enterobacter	2	0.08	8	0.32	0.06
Klebsiella	5	0.20	5	0.20	1.00
Pseudomonas	4	0.16	2	0.08	0.41
Serratia	2	0.08	1	0.04	1.00
Stenotrophomonas	0	0.00	1	0.04	1.00
Other	1	0.04	2	0.08	1.00
Fungi	9	0.36	19	0.76	0.06
Candida	7	0.28	16	0.64	0.06
Other	2	0.08	3	0.12	0.66
Polymicrobial organisms	9	0.36	12	0.48	0.52
Khác	6	0.24	5	0.20	0.76
Tổng	90	3.61	131	5.24	0.01

* Tỷ lệ mắc bệnh được định nghĩa là số ca nhiễm khuẩn huyết nguyên phát tính trên 1000 ngày-bệnh nhân.

không kháng khuẩn. Việc bổ sung dữ liệu thu được trong 4 tháng gián đoạn điều trị, khi chỉ sử dụng khăn tắm không kháng khuẩn, không làm thay đổi kết quả phân tích. Trong phân tích này, 58 tháng sử dụng khăn tắm không kháng khuẩn được so sánh với 54 tháng sử dụng khăn tắm chlorhexidine 2%. Kết quả tổng thể vẫn không thay đổi. Tỷ lệ mắc nhiễm khuẩn máu mắc phải trong bệnh viện nói chung đã giảm trong những tháng sử dụng chlorhexidine, so với việc sử dụng khăn tắm không kháng khuẩn (4,78 so với 6,32 trường hợp trên 1000 ngày bệnh nhân, P = 0,02).

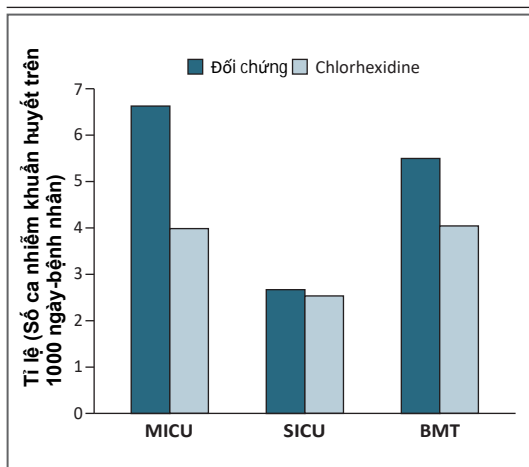
ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC ĐƠN VỊ

Tỷ lệ nhiễm khuẩn máu nguyên phát giảm cao nhất ở các đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) nội khoa. Tỷ lệ nhiễm khuẩn máu nguyên phát ở các ICU nội khoa thấp hơn 40% trong giai đoạn can

thiệp so với giai đoạn đối chứng (3,98 so với 6,62 ca trên 1000 ngày bệnh nhân). Ngược lại, tỷ lệ nhiễm khuẩn máu nguyên phát ở các đơn vị khác thấp hơn 17% trong giai đoạn can thiệp so với giai đoạn đối chứng (3,10 so với 3,73 ca trên 1000 ngày bệnh nhân) (Hình 2). Tuy nhiên, sự giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn máu nguyên phát được quan sát thấy ở các ICU nội khoa không liên quan đáng kể đến loại đơn vị. Các đặc điểm khác của đơn vị — quy mô đơn vị, thời gian nằm viện trung bình, tỷ lệ nhiễm khuẩn máu nguyên phát ban đầu, tuổi trung bình của bệnh nhân, tỷ lệ mắc MRSA và VRE, việc sử dụng catheter và phân bố giới tính — không liên quan đến sự thay đổi tỷ lệ nhiễm khuẩn máu nguyên phát.

ĐỘ NHẠY CẢM VỚI CHLORHEXIDINE

Chúng tôi đã tiến hành thử nghiệm độ nhạy cảm kháng khuẩn trên các chủng vi khuẩn phân lập



Hình 2. Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết nguyên phát theo từng loại đơn vị bệnh viện.

Tỷ lệ mắc của các ca nhiễm khuẩn huyết nguyên phát mắc phải tại bệnh viện được thể hiện giữa các đơn vị thực hiện tắm hàng ngày bằng khăn lau tắm chlorhexidine hoặc khăn lau không kháng khuẩn (đối chứng). BMT là đơn vị ghép tủy xương, MICU là đơn vị hồi sức tích cực nội khoa, và SICU là đơn vị hồi sức tích cực ngoại khoa.

lâm sàng được thu thập trong suốt thời gian nghiên cứu. Chúng tôi đã thử nghiệm tổng cộng 1106 chủng vi khuẩn (713 MRSA và 393 VRE) về độ nhạy cảm với chlorhexidine bằng phương pháp pha loãng trên thạch. Chlorhexidine có hoạt tính mạnh hơn một chút đối với các chủng MRSA, với nồng độ ức chế tối thiểu cần thiết để ức chế sự phát triển của 90% vi sinh vật là 4 µg/ml, so với 8 µg/ml đối với các chủng VRE.

PHẢN ỨNG PHỤ

Tỷ lệ chung của các phản ứng da ở bệnh nhân được chỉ định tắm bằng chlorhexidine là 2,0% (78 trong số 3970 bệnh nhân), so với

3,4% (130 trong số 3842) ở những người được chỉ định tắm bằng sản phẩm đối chứng. Tất cả 208 phản ứng da được báo cáo đều được coi là không liên quan đến biện pháp tắm, và nhìn chung, 85% các phản ứng được phân loại là nhẹ đến trung bình (cấp độ 1 hoặc 2).

THẢO LUẬN

Kết quả của nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên theo cụm này, đánh giá việc tắm rửa hàng ngày bằng chlorhexidine, ủng hộ kết quả của các thử nghiệm đơn trung tâm trước đó cho thấy rằng tắm rửa bằng chlorhexidine làm

giảm sự lây truyền các vi sinh vật kháng thuốc và nguy cơ nhiễm khuẩn máu mắc phải trong bệnh viện ở bệnh nhân tại các đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) và đơn vị ghép tủy xương.^{14-16,19,20} Ngoài ra, sự tham gia của các cơ sở từ các vùng địa lý khác nhau ở Hoa Kỳ hỗ trợ khả năng khái quát hóa các kết quả này cho các trung tâm y tế học thuật khác.

Kết quả của chúng tôi ủng hộ những phát hiện của Vernon et al. và Bleasdale et al. và cho thấy rằng tắm bằng chlorhexidine có thể đặc biệt hiệu quả trong việc giảm nguy cơ nhiễm khuẩn máu ở bệnh nhân trong ICU.^{14,15} Trái ngược với các nghiên cứu trước đây, chỉ bao gồm một số lượng hạn chế các đơn vị, thiết kế đa trung tâm của chúng tôi cho phép kiểm tra mạnh mẽ hơn liệu việc giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn máu có liên quan đến loại đơn vị hay không. Chúng tôi không tìm thấy sự tương tác đáng kể giữa loại đơn vị và sự phát triển của nhiễm khuẩn máu, cho thấy rằng tắm bằng chlorhexidine có thể có lợi trong nhiều môi trường đơn vị. Ngoài ra, tắm bằng chlorhexidine có thể đặc biệt có lợi cho những bệnh nhân nằm ICU trong thời gian dài.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng có một số phát hiện ngoài dự kiến. Thứ nhất, so với việc tắm bằng sản phẩm đối chứng, tắm bằng chlorhexidine có liên quan đến tỷ lệ nhiễm khuẩn máu do nắm liên quan đến catheter trung tâm thấp hơn. Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng tắm bằng chlorhexidine có liên quan đến nguy cơ nhiễm khuẩn máu liên quan đến catheter trung tâm do cầu khuẩn gram dương thấp hơn,¹⁴⁻¹⁶ nhưng tỷ lệ nhiễm nấm huyết giảm chưa được báo cáo. Chlorhexidine có hoạt tính diệt nấm hai pha,²¹ nhưng việc sử dụng tại chỗ chưa được đề xuất như một biện pháp can thiệp khả thi để giảm tỷ lệ nhiễm nấm huyết ở bệnh nhân đặt catheter trung tâm. Những nỗ lực trước đây để giảm tỷ lệ nhiễm nấm huyết chủ yếu dựa vào dự phòng chống nấm toàn thân, điều này có thể làm tăng tỷ lệ kháng thuốc chống nấm ở các chủng nấm phân lập.²² Nếu kết quả của chúng tôi được xác nhận, việc sử dụng chlorhexidine tại chỗ có thể được thêm vào các chiến lược để ngăn ngừa nhiễm khuẩn nấm.

Việc tắm bằng chlorhexidine có liên quan đến việc giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gram dương, những phát hiện này tương tự như kết quả của các nghiên cứu trước đây. Phần lớn sự giảm này liên quan đến việc giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn do tụ cầu khuẩn coagulase âm tính. Mặc dù nhìn chung tỷ lệ nhiễm MRSA và VRE giảm,

nhưng không thấy sự giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh nhiễm khuẩn huyết do MRSA và VRE. Điều này có thể liên quan đến số lượng thấp các trường hợp nhiễm khuẩn huyết mắc phải trong bệnh viện do hai loại vi khuẩn này gây ra.

Chúng tôi không phát hiện bất kỳ tác dụng phụ nghiêm trọng nào khi tắm hàng ngày bằng khăn tắm chlorhexidine. Các phản ứng dị ứng nghiêm trọng đã được báo cáo khi sử dụng chlorhexidine tại chỗ, nhưng những phản ứng này dường như rất hiếm.²³⁻²⁶ Chúng tôi không phát hiện sự xuất hiện của các chủng MRSA hoặc VRE có khả năng kháng chlorhexidine ở mức độ cao trong suốt nghiên cứu. Mỗi lo ngại về sự gia tăng khả năng kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh viện đối với các chất diệt khuẩn và khử khuẩn như chlorhexidine đã làm giảm bớt sự nhiệt tình trong việc áp dụng rộng rãi việc sử dụng chúng trong bệnh viện để sát khuẩn da.²⁷⁻³⁴ Khả năng xuất hiện tình trạng kháng chlorhexidine vẫn là một mối lo ngại đáng kể và cần được theo dõi theo thời gian.³⁵

Việc xác định các chiến lược đơn giản, tiết kiệm chi phí và an toàn để phòng ngừa nhiễm khuẩn liên quan đến chăm sóc sức khỏe là rất cần thiết.

Tắm rửa hàng ngày bằng khăn tắm chlorhexidine là một chiến lược tương đối dễ thực hiện và duy trì vì nó không đòi hỏi sự thay đổi đáng kể so với các thói quen tắm rửa thường ngày hiện nay của bệnh nhân. Chúng tôi nhận thấy rằng biện pháp can thiệp này có liên quan đến việc giảm tỷ lệ nhiễm MRSA và VRE cũng như nhiễm khuẩn máu mắc phải trong bệnh viện.

Các quan điểm được thể hiện trong bài viết này là của các tác giả và không nhất thiết phản ánh lập trường chính thức của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh.

Bài viết được hỗ trợ bởi một chương trình hợp tác do Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh tài trợ (5UO1C1000395-02) và Sage Products.

Tiến sĩ Climo báo cáo nhận được tài trợ từ Sage Products. Tiến sĩ Warren báo cáo nhận được phí tư vấn từ Centene, C.R. Bard, Cardinal Health và Sagentia; phí thuyết trình từ 3M Health Care; và tài trợ thông qua tổ chức của ông từ Cubist Pharmaceuticals và bioMérieux. Tiến sĩ Perl báo cáo là thành viên hội đồng quản trị của Hospira và Pfizer và nhận được tài trợ từ Merck. Tiến sĩ Weinstein báo cáo làm tư vấn viên không lương cho Sage Products và nhận được tài trợ từ Quý Gia đình Foglia. Không có xung đột lợi ích tiềm tàng nào khác liên quan đến bài viết này được báo cáo.

Các mẫu khai báo do các tác giả cung cấp có sẵn cùng với toàn văn bài viết này tại NEJM.org.

REFERENCES

- Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public health threat. *Lancet* 2006;368:874-85.
- Bouchillon SK, Johnson BM, Hoban DJ, et al. Determining incidence of extended spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:811-5.
- Streit JM, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:111-8.
- Furuno JP, Hebden JN, Standiford HC, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii* in a long-term acute care facility. *Am J Infect Control* 2008;36:468-71.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* 2007;35:Suppl 2:S65-S164.
- Warren DK, Quadir WW, Hollenbeak CS, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ. Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. *Crit Care Med* 2006;34:2084-9.
- Roberts RR, Scott RD II, Hota B, et al. Costs attributable to healthcare-acquired infection in hospitalized adults and a comparison of economic methods. *Med Care* 2010;48:1026-35.
- Stone PW, Glied SA, McNair PD, et al. CMS changes in reimbursement for HAIs: setting a research agenda. *Med Care* 2010;48:433-9.
- Sipkoff M. Hospitals asked to account for errors on their watch: CMS and states may stop paying for specific hospital-acquired conditions: will health plans follow suit? *Manag Care* 2007;16:30, 35-7.
- Warren DK, Cosgrove SE, Diekema DJ, et al. A multicenter intervention to prevent catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:662-9.
- Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355:2725-32. [Erratum, *N Engl J Med* 2007;356:2660.]
- Pronovost PJ, Goeschel CA, Colantoni E, et al. Sustaining reductions in catheter related bloodstream infections in Michigan intensive care units: observational study. *BMJ* 2010;340:c309.
- Vernon MO, Hayden MK, Trick WE, Hayes RA, Blom DW, Weinstein RA. Chlorhexidine gluconate to cleanse patients in a medical intensive care unit: the effectiveness of source control to reduce the bioburden of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med* 2006;166:306-12.
- Bleasdale SC, Trick WE, Gonzalez IM, Lyles RD, Hayden MK, Weinstein RA. Effectiveness of chlorhexidine bathing to reduce catheter-associated bloodstream infections in medical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 2007;167:2073-9.
- Climo MW, Sepkowitz KA, Zuccotti G, et al. The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and healthcare-associated bloodstream infections: results of a quasi-experimental multicenter trial. *Crit Care Med* 2009;37:1858-65.
- Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Fourteenth Informational Supplement (M100-S14). Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2004.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and cri-

- teria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-32. [Erratum, *Am J Infect Control* 2008;36:655.]
19. Popovich KJ, Hota B, Hayes R, Weinstein RA, Hayden MK. Effectiveness of routine patient cleansing with chlorhexidine gluconate for infection prevention in the medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:959-63.
 20. Munoz-Price LS, Hota B, Stemer A, Weinstein RA. Prevention of bloodstream infections by use of daily chlorhexidine baths for patients at a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:1031-5.
 21. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:147-79. [Erratum, *Clin Microbiol Rev* 2001;14:227.]
 22. Lockhart SR, Wagner D, Iqbal N, et al. Comparison of in vitro susceptibility characteristics of *Candida* species from cases of invasive candidiasis in solid organ and stem cell transplant recipients: Transplant-Associated Infections Surveillance Network (TRANSNET), 2001 to 2006. *J Clin Microbiol* 2011;49:2404-10.
 23. Sijbesma T, Röckmann H, van der Weegen W. Severe anaphylactic reaction to chlorhexidine during total hip arthroplasty surgery: a case report. *Hip Int* 2011;21:630-2.
 24. Bringué Espuny X, Soria X, Solé E, et al. Chlorhexidine-methanol burns in two extreme preterm newborns. *Pediatr Dermatol* 2010;27:676-8.
 25. Cheng CE, Kroshinsky D. Iatrogenic skin injury in hospitalized patients. *Clin Dermatol* 2011;29:622-32.
 26. Liippo J, Kousa P, Lammintausta K. The relevance of chlorhexidine contact allergy. *Contact Dermat* 2011;64:229-34.
 27. McGann P, Kwak YI, Summers A, Cummings JF, Waterman PE, Lesho EP. Detection of qacA/B in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a regional healthcare network in the eastern United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:1116-9.
 28. Smith K, Gemmell CG, Hunter IS. The association between biocide tolerance and the presence or absence of qac genes among hospital-acquired and community-acquired MRSA isolates. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:78-84.
 29. Sheng WH, Wang JT, Lauderdale TL, Weng CM, Chen D, Chang SC. Epidemiology and susceptibilities of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan: emphasis on chlorhexidine susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:309-13.
 30. Alam MM, Kobayashi N, Uehara N, Watanabe N. Analysis on distribution and genomic diversity of high-level antiseptic resistance genes qacA and qacB in human clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Microb Drug Resist* 2003;9:109-21.
 31. Longtin J, Seah C, Siebert K, et al. Distribution of antiseptic resistance genes qacA, qacB, and smr in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Toronto, Canada, from 2005 to 2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2999-3001.
 32. Vali L, Davies SE, Lai LL, Dave J, Amyes SG. Frequency of biocide resistance genes, antibiotic resistance and the effect of chlorhexidine exposure on clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:524-32.
 33. Noguchi N, Nakaminami H, Nishijima S, Kurokawa I, So H, Sasatsu M. Antimicrobial agent of susceptibilities and antiseptic resistance gene distribution among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from patients with impetigo and staphylococcal scalded skin syndrome. *J Clin Microbiol* 2006;44:2119-25.
 34. Lee AS, Macedo-Vinas M, François P, et al. Impact of combined low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance on persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage after decolonization therapy: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2011;52:1422-30.
 35. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE. Outbreaks associated with contaminated antiseptics and disinfectants. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4217-24.

Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.

journal archive at nejm.org

Every article published by the *Journal* is now available at NEJM.org, beginning with the first article published in January 1812. The entire archive is fully searchable, and browsing of titles and tables of contents is easy and available to all. Individual subscribers are entitled to free 24-hour access to 50 archive articles per year. Access to content in the archive is available on a per-article basis and is also being provided through many institutional subscriptions.