

Editorials

Propofol and the risk of transmission of infection

Claude A. Trépanier MD FRCPC, Martin R. Lessard MD FRCPC

PROPOFOL is an *iv* hypnotic anesthetic agent that was introduced in North America in 1989. Because of its advantageous pharmacological characteristics and favourable adverse effects profile it has become very popular among anesthesiologists. Its active ingredient, 2,6-diisopropylphenol is formulated in a sterile, non pyrogenic emulsion of soybean oil, glycerol and egg lecithin. This formulation, contrary to other non lipid-base *iv* medications, has the unfortunate property of supporting rapid microbial growth at room temperature.¹

Many reports of systemic infections have been traced to the injection of contaminated propofol, adding up to at least 175 cases including five fatalities.²⁻⁵ Moreover, the magnitude of the problem has most likely been underestimated for the following reasons: most infections in surgical patients are thought to be related to the surgical procedure, outbreaks may not be identified unless an unusual organism is isolated from many patients and many centres lack the epidemiologic expertise to investigate such outbreaks. In 1990, following the first reports, the manufacturer of propofol sent letters informing all anesthesiologists of the infectious risks associated with propofol and, jointly with Health Canada, revised the product label stressing the importance of the use of aseptic techniques. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the American Society of Anesthesiologists (ASA) and the Anesthesia Patient Safety Foundation (APSF) also issued guidelines similar to the manufacturer recommendations.⁶⁻⁸ These recommendations are based on the knowledge of the following scientific evidence: first propofol supports bacterial growth,¹ second the number of bacteria increases rapidly with time¹ and third disinfection of ampules or vials before opening considerably decreases the likelihood of bacterial contamination.⁹ Hence

recommendations state that vials and ampules are to be disinfected with isopropyl alcohol, syringes must be used for a single patient and within six hours, and infusions must be completed within 12 hr after the vial has been spiked.⁶⁻⁸ Yet, in spite of repeated warnings and clear safety recommendations, case reports have kept on appearing in the literature. Almost all these cases could be traced by epidemiologists to breaches of these recommendations by anesthesia providers: e.g., failure to disinfect a vial prior to aspiration, use of a single syringe for different patients, repeated use of a single vial for many patients, preparing syringes in advance for more than six hours.²⁻⁵

The report of many new cases even after a major campaign by the manufacturer and the CDC confirms the difficulty to convince the anesthesia community to implement the recommendations to prevent transmission of infections. A study by Rosenberg had already shown the difficulty to educate anesthesiologists to infection prevention measures and the poor compliance of anesthesia personnel to aseptic techniques and infection control practices.¹⁰ Many reasons might explain this behaviour: the ignorance of the recommendations, the relatively low incidence of the reported complications and the fact that most anesthesiologists lose track of their patients in the postoperative period, have never witnessed one of those complications and do not feel that their "usual practice" is exposing their patients to an unwarranted risk.

In a study recently published in the Journal, Lorenz *et al.* compared two different methods to handle propofol: the "usual practice" of their institution and the recommended aseptic method.¹¹ They found that the propofol contamination rate by bacteria was similar in the two groups and concluded that their "usual practice" prevented contamination as effectively as the manufacturer's recommendations. Fortunately, the

From the Department of anesthésie-réanimation, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec, (hôpital Enfant-Jésus), Université Laval, Québec, Canada.

Address correspondence to: Dr. Claude A. Trépanier, Department of anesthésie-réanimation, CHA, hôpital Enfant-Jésus, 1401, 18ième Rue, Québec, Québec G1J 1Z4, Canada. Phone: 418-649-5807; Fax: 418-649-5918; E-mail: delalaitue@videotron.ca

authors stopped short of recommending the use of their routine. Given the seriousness of the reported complications, it must be understood that any study suggesting to handle propofol with a technique that differs from the recommendations of the manufacturer, the CDC, the ASA and the APSF has the burden of proving not that the proposed alternative is as good but that it represents an improvement over the present recommendations. Such was not the case in the study of Lorenz *et al.* An even more worrying feature of their "usual practice" was the use of the same syringe for more than one patient. This is totally contrary to the recommendations of the CDC, the ASA and the APSF.⁶⁻⁸ It has been shown that reusing syringes can be associated with bacterial contamination of its content¹² and, even more worrying, their contamination by occult blood could lead to the transmission of bloodborne viral infection between patients.¹³ The use of the same syringe for more than one patient has indeed been identified as a risk factor in many of the reported cases,^{2,3,5} has been condemned many times^{6-8,14} and must be totally abandoned.

The implantation of adequate preventive measures does not present a cumbersome task for anesthesiologists and their avoidance cannot be justified by cost-containment reasons or concerns about potential delays of the surgical schedule. The anesthesiologist who chooses to ignore those basic recommendations jeopardizes his patients and also runs the risk of having a very difficult time defending himself in case of litigation.

In this issue of the Journal, Hall *et al.* study the same problem but based on a totally opposite rationale.¹⁵ They strongly and rightly believe that the safety measures recommended by the manufacturer are to be followed strictly. However, they make the assumption that contamination of anesthetic agents formulated in a lipid solution might occur in the usual clinical setting even when aseptic precautions are taken. Thus, they investigated the efficacy of a 0.4 micron filter to block the passage of bacteria and hence add another safeguard against transmission of nosocomial infections. Although a previous study had indeed shown that contamination might sometimes occur even when recommendations were followed,¹⁶ it must be remembered that no case of nosocomial infections traced to propofol has been reported when recommendations had been followed. It is possible to reconcile these two apparently contradictory findings by the fact that a normal immune system can probably deal with a minimal inoculum of bacteria in the bloodstream, such as observed after dental procedures. However, if contaminated propofol is allowed to support bacterial growth for an extended period of time, then the bac-

terial challenge to the patient could lead to sepsis. The report of an outbreak of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in electroconvulsive therapy is a tragic example of this situation.⁴ Nine patients received propofol drawn from the same vial at the same time. The first four remained asymptomatic, while the last five developed *Staphylococcus aureus* bloodstream infections and one of them died.

In their study,¹⁵ Hall *et al.* aimed at improving the safety of our practice and they should be commended for that. Unfortunately, production of the EmulsivTM filter has been discontinued by its manufacturer, most likely because of the limited interest of the marketplace. This limited interest probably can be explained by two factors. First, since none of the reported cases of infection transmission has occurred when the recommended safety measures had been followed, one might argue that the strict adherence to these measures should by itself prevent the transmission of bacterial infection to patients and hence void the need for a filter. Second, it is also doubtful that anesthesia providers who do not adhere to the basic recommendations because of ignorance or carelessness would use such a filter. Hopefully, in the future, full adherence by all anesthesia providers to the recommended safety measures will prevent the occurrence of future outbreaks and void the need for these filters.

In conclusion, the recommendations of the propofol manufacturer, the CDC, the ASA and the APSF are simple measures that add a minimal burden to the anesthesiologist's task. Anesthesiologists who do not adhere to these recommendations subject their patients to a risk that, although low in frequency, is potentially very serious and even lethal. The recent frightening report of a large hepatitis C outbreak in over 50 patients caused by the reuse of needles and syringes should remind us that the delayed nature of these complications does not shelter us from detection, responsibility and liability.¹⁷ This report shows once more that those of us who do not adhere to infection control guidelines are exposing their patients to delayed disasters and themselves to dire consequences.

Le propofol et le risque de transmission d'infection

Le propofol est un anesthésique hypnotique *iv* introduit en Amérique du Nord en 1989. Étant donné ses caractéristiques pharmacologiques avantageuses et son profil favorable concernant les effets indésirables, il est de plus en plus utilisé par les anesthésiologistes. Son ingrédient actif, le 2,6-diisopropylphénol, est préparé dans une émulsion stérile et non pyrogène d'huile de soya, de glycérol et de lécithine d'œuf. Cette composition, contrairement à celle d'autres médicaments *iv* non lipidiques, possède la regrettable propriété de favoriser la prolifération microbienne à la température ambiante.¹

De nombreux articles ont montré que des infections généralisées étaient reliées à l'injection de propofol contaminé, pour un total de 175 cas au moins, dont cinq décès.²⁻⁵ De plus, l'ampleur du problème a probablement été sous-estimée pour les raisons suivantes : on croit que la plupart des infections chez les opérés sont en lien avec l'intervention chirurgicale, les foyers d'infection ne seraient pas reconnus à moins qu'un organisme inhabituel ne soit isolé chez de nombreux patients et beaucoup de centres n'ont pas les ressources épidémiologiques nécessaires à l'étude de ces infections. En 1990, à la suite des premiers articles sur le sujet, le fabricant du propofol a informé les anesthésiologistes des risques d'infections associées au propofol et, conjointement avec Santé Canada, il en a modifié l'étiquette, insistant sur l'utilisation de techniques aseptiques. Les *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, l'*American Society of Anesthesiologists (ASA)* et l'*Anesthesia Patient Safety Foundation (APSF)* ont publié des lignes directrices similaires aux recommandations du fabricant.⁶⁻⁸ Elles sont fondées sur des preuves scientifiques : premièrement, le propofol favorise la croissance bactérienne,¹ deuxièmement, les bactéries prolifèrent rapidement¹ et, troisièmement, la désinfection des ampoules ou des fioles avant l'ouverture diminue considérablement la possibilité de contamination bactérienne.⁹ C'est pourquoi on commande que les fioles et les ampoules soient désinfectées avec de l'alcool isopropylique, qu'une seringue soit utilisée pour un seul patient et pendant une période ne dépassant pas six heures et que les perfusions soient réalisées en moins de 12 h

après le prélèvement des fioles.⁶⁻⁸ Néanmoins, malgré des avertissements répétés et des recommandations claires sur l'innocuité, des études de cas sont encore publiées. Les épidémiologistes peuvent relier la majorité de ces cas au non-respect des recommandations par ceux qui administrent l'anesthésie. Ainsi, on note l'absence de désinfection de la fiole avant l'aspiration du médicament, l'utilisation d'une même seringue pour différents patients, l'usage répété d'une fiole pour de nombreux patients et la préparation de seringues plus de six heures avant l'utilisation.²⁻⁵

La publication de nombreux cas nouveaux, même après une importante campagne menée par le fabricant et le CDC, confirme la difficulté de convaincre les anesthésiologistes d'appliquer les recommandations pour prévenir la transmission des infections. Une étude de Rosenberg a déjà montré la difficulté de former les anesthésiologistes aux mesures de prévention et le peu de collaboration du personnel d'anesthésie aux techniques aseptiques et aux pratiques en matière de lutte anti-infectieuse.¹⁰ Ce comportement peut s'expliquer par : l'ignorance des recommandations, l'incidence relativement faible de complications rapportées et le fait que la plupart des anesthésiologistes perdent la trace de leurs patients après l'opération, qu'ils n'ont jamais été témoins d'une de ces complications et qu'ils ne croient pas que leur "pratique courante" expose leurs patients à des risques injustifiés.

Dans une étude récente, publiée dans le *Journal*, Lorenz *et coll.* ont comparé deux méthodes de manipulation du propofol : la pratique habituelle de leur institution et la méthode aseptique recommandée.¹¹ Ils ont trouvé que le taux de contamination bactérienne du propofol était similaire dans les deux groupes. Ils en concluent que leur "pratique courante" permet de prévenir la contamination aussi efficacement que le respect des recommandations du fabricant. Heureusement, les auteurs n'ont recommandé l'utilisation de leur pratique. Devant le sérieux des complications rapportées, on doit savoir que toute étude suggérant de manipuler le propofol selon une technique différente de celle qui est préconisée par le fabricant, le CDC, l'ASA et l'APSF, ne doit pas prouver, non que la solution proposée est aussi bonne, mais bien représente une amélioration par rapport aux recommandations actuelles. Ce n'était pas le cas de l'étude de Lorenz *et coll.* Un élément encore plus préoccupant de leur "pratique courante" était l'usage de la même seringue pour plus d'un patient. C'est totalement contraire aux recommandations du CDC, de l'ASA et de l'APSF.⁶⁻⁸ On sait que la réutilisation des seringues peut être associée à la contamination bactérienne de son contenu¹² et, encore plus inquiétant,

que leur contamination occulte par du sang peut provoquer la transmission d'infection virale à diffusion hémotogène entre les patients.¹³ L'usage d'une même seringue pour plus d'un patient a, en effet, été reconnue comme un facteur de risque dans de nombreux cas publiés.^{2,3,5} Cette pratique a été condamnée de nombreuses fois^{6-8,14} et doit être absolument abandonnée.

La mise en pratique de mesures préventives valables n'est pas si embarrassante pour les anesthésiologistes et on ne peut justifier le défaut de les utiliser par la limitation des coûts ou la crainte de provoquer des délais dans le programme chirurgical. Celui qui décide de passer outre à ces recommandations de base met ses patients en danger et risque aussi d'avoir beaucoup de difficulté à se défendre en cas de litige.

Dans le présent numéro du Journal, Hall *et coll.* étudie le même problème, mais fondé sur un raisonnement tout à fait opposé.¹⁵ Ils croient fermement et avec raison que les mesures de sécurité recommandées par le fabricant doivent être strictement suivies. Cependant, ils émettent l'hypothèse que la contamination des agents anesthésiques préparés dans une solution lipidique peut se produire dans des circonstances cliniques normales même quand les précautions aseptiques ont été prises. Ils ont vérifié l'efficacité d'un filtre de 0,4 micron à bloquer le passage des bactéries, dans le but de renforcer la protection contre la transmission des infections nosocomiales. Une étude antérieure avait prouvé que la contamination est toujours possible même si les recommandations sont suivies,¹⁶ mais on sait aussi qu'aucun cas d'infection nosocomiale reliée au propofol n'a été rapporté après avoir respecté les recommandations. L'apparente contradiction de ces deux résultats peut être résolue par le fait qu'un système immunitaire normal peut probablement accepter un inoculum de bactéries minimal dans la circulation sanguine, comme après un traitement dentaire. Néanmoins, si du propofol contaminé est placé dans des conditions qui favorisent la prolifération bactérienne pendant une période prolongée, son injection risque de provoquer un sepsis. Un article sur l'éclosion d'une infection au staphylocoque doré dans la circulation sanguine lors d'électrochocs est un exemple tragique de cette situation.⁴ Neuf patients avaient reçu du propofol prélevé d'une même fiole. Les quatre premiers sont demeurés asymptomatiques, tandis que les cinq derniers ont été victimes d'infections hémotogènes au staphylocoque doré. L'un d'eux est décédé.

Dans leur étude,¹⁵ Hall *et coll.* voulaient améliorer la sécurité de notre pratique, ce qui est fort louable. Malheureusement, la production du filtre Emulsiv™ a

été abandonnée par ses fabricants, vraisemblablement à cause du peu d'intérêt du marché, qui peut sans doute s'expliquer par deux facteurs. D'abord, comme aucun des cas de transmission d'infection cités ne s'est produit dans des situations où les mesures de sécurité avaient été suivies, on pourrait dire que la conformité à ces mesures pourrait en elle-même prévenir la transmission de l'infection bactérienne aux patients et, par conséquent, que le filtre n'est pas nécessaire. Ensuite, on peut penser que qui ne suivent pas les recommandations de base pour des raisons d'ignorance ou de négligence n'utilisent pas ce genre de filtre. Espérons qu'à l'avenir le respect intégral des mesures de sécurité recommandées pourra empêcher l'apparition de futurs foyers d'infection et annuler la nécessité des filtres.

En terminant, les recommandations du fabricant du propofol, du CDC, de l'ASA et de l'APSF sont des mesures simples, une tâche minime ajoutée au travail de l'anesthésiologiste. Ceux qui ne s'y conforment pas exposent leurs patients à un risque qui, même faible, peut être sérieux et même mortel. Le récent rapport, d'une importante éclosion d'hépatite C chez 50 patients, causée par la réutilisation d'aiguilles et de seringues, devrait nous rappeler que la nature différée de ces complications ne nous met pas à l'abri de la détection, de la responsabilité.¹⁷ Encore une fois, ceux qui ne suivent pas les directives exposent leurs patients à des réactions tardives désastreuses et s'exposent eux-mêmes à des conséquences graves.

References

- 1 Sosis MB, Braverman B. Growth of *Staphylococcus aureus* in four intravenous anesthetics. *Anesth Analg* 1993; 77: 766-8.
- 2 Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med* 1995; 333: 147-54.
- 3 Henry B, Plante-Jenkins C, Ostrowska K. An outbreak of *Serratia marcescens* associated with the anesthetic agent propofol. *Am J Infect Control* 2001; 29: 312-5.
- 4 Kuehnert MJ, Webb RM, Jochimsen EM, et al. *Staphylococcus Aureus* bloodstream infections among patients undergoing electroconvulsive therapy traced to breaks in infection control and possible extrinsic contamination by propofol. *Anesth Analg* 1997; 85: 420-5.
- 5 McNeil MM, Lasker BA, Lott TJ, Jarvis WR. Postsurgical *Candida albicans* infections associated with an extrinsically contaminated intravenous anesthetic agent. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1398-403.
- 6 Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Part I. Intravascular device-

- related infections: an overview. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1996; 24: 262–77.
- 7 *American Society of Anesthesiologists*. Committee on occupational health of operating room personnel. Recommendations for Infection Control for the Practice of Anesthesiology, 2nd ed. Park Ridge: IL. American Society of Anesthesiologists; 1998.
 - 8 *Berry AJ*. Recommendations for Handling Parenteral Medications Used for Anesthesia or Sedation. Pittsburg: PA. Anesthesia Patient Safety Foundation; 1995.
 - 9 *Zacher AN, Zornow MH, Evans G*. Drug contamination from opening glass ampules. *Anesthesiology* 1991; 75: 893–5.
 - 10 *Rosenberg AD, Bernstein DB, Bernstein RL, Skovron ML, Ramanathan S, Turndorf H*. Accidental needlesticks: do anesthesiologists practice proper infection control precautions? *Am J Anesthesiol* 1995; 22: 125–32.
 - 11 *Lorenz IH, Kolbitsch C, Lass-Flörl C, et al*. Routine handling of propofol prevents contamination as effectively as does strict adherence to the manufacturer's recommendations. *Can J Anesth* 2002; 49: 347–52.
 - 12 *Lessard MR, Trépanier CA, Gourdeau M, Denault PH*. A microbiological study of the contamination of the syringes used in anaesthesia practice. *Can J Anaesth* 1988; 35: 567–9.
 - 13 *Trépanier CA, Lessard MR, Brochu JG, Denault PH*. Risk of cross-infection related to the multiple use of disposable syringes. *Can J Anaesth* 1990; 37: 156–9.
 - 14 *Lessard MR, Trépanier CA*. Use and misuse of syringes in anaesthesia (Editorial). *Can J Anaesth* 1997; 44: 793–7.
 - 15 *Hall WCE, Jolly DT, Hrazdil J, Galbraith JC, Greacen M, Clanachan AS*. The EmulSiv™ filter removes microbial contamination from propofol but is not a substitute for aseptic technique. *Can J Anesth* 2003; 50: 541–6.
 - 16 *Bach A, Motsch J, Schmidt H, et al*. In-use contamination of propofol. A clinical study. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 178–83.
 - 17 *Greene ES*. Hepatitis C outbreak: more than 50 infected by reused needles and syringes. *ASA newsletter* 2002; 66: 22–3.