

## Infektionshygiejnisk vurdering af PDS\* Plus Suturer®

CEI er blevet bedt om en infektionshygiejnisk vurdering af PDS\* Plus Suturer, nedenfor benævnt "PDS\* Plus Suturer". Disse er absorberbare suturer til anvendelse ved operationer, der indebærer særlige risici for postoperative sårinfektioner, fx abdominalkirurgi. Suturerne har antimikrobiel effekt, da de indeholder triclosan.

Produktet produceres og forhandles af Ethicon, der er et firma under Johnson og Johnson.

Vurderingen er baseret på en brugsanvisning/brochure på engelsk, en informationsfolder på dansk, gennemgang af relevant litteratur, miljøkemisk rapport fra Finland samt en EU-rapport om triclosan fra 2006. CEI har desuden været i dialog med Miljøstyrelsen, der netop i EU-regi har vurderet triclosan, og den foreløbige EU-rapport fra marts 2010 er medtaget i denne vurdering.

### Generelt om triclosan

Triclosan er en klorholdig phenol med det kemiske navn 5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenol og formel  $C_{12}H_7Cl_3O_2$ .

Stoffet har i lighed med andre phenoler antibakterielle egenskaber, og det anvendes derfor i en lang række husholdningsprodukter såsom sæber, deodoranter, tandpasta, rengøringsmidler mm. (1,2).

Triclosan kan både virke biocidt og bakteriostatisk (1,2). Ved sædvanlige brugskoncentrationer virker det biocidt med flere angrebepunkter i mikroorganismers cytoplasma og membraner, hvorimod det i lavere koncentrationer virker bakteriostatisk og hæmmer bakteriers fedtsyresyntese og dermed dannelse af celledembraner. For sidstnævnte findes en resistensmekanisme i flere bakterier, herunder *E. coli* og *S. aureus*, med udvikling af low-level resistens over for triclosan. Andre bakterier såsom *Pseudomonas aeruginosa* har medført resistens overfor triclosan.

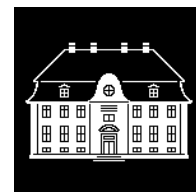
En større bekymring end bakteriers udvikling af resistens over for selve stoffet har været, om triclosan kan udvise krydsresistens til andre antimikrobielle midler (1,2).

### EU-rapporter/Miljøstyrelsen

Ifølge konklusionerne i EU-rapporten om triclosan fra 2006 (3) findes der ikke tilstrækkelig dokumentation for, at anvendelse af triclosan i kosmetiske produkter giver anledning til klinisk resistens og krydsresistens.

Miljøstyrelsen blev af EU pålagt at foretage en ny vurdering af triclosan, da alle aktivstoffer i desinfektionsmidler ifølge Biociddirektivet skal godkendes på EU-niveau, og hvert land har derfor fået tildelt et antal aktivstoffer til vurdering. Denne EU-rapport om triclosan er netop sendt i høring (4).

Den foreløbige konklusion er, at det på det nuværende videnskabelige grundlag ikke er muligt at afgøre, hvor stor risikoen for udvikling af antibiotikaresistens er ved brug af triclosan i bl.a. kosmetiske produkter. Flere stu-



dier er nødvendige for at kunne estimere denne risiko. Rapporten anfører endvidere, at flere lande i de senere år har rapporteret om fund af triclosan i miljøet, som måske også kan give anledning til resistensudvikling, hvorfor brugen af triclosan nu og i fremtiden bør begrænses til de områder, hvor triclosan har en gavnlige effekt.

### **Brugsanvisning/brochure/informationsfolder**

Ifølge engelsk brugsanvisning/brochure er PDSPS en række suturer, der indeholder triclosan. Fordelen ved disse suturer frem for almindelige suturer er ifølge producenten, at de har antibakteriel virkning og derfor er i stand til at forhindre bakteriel kolonisering i og omkring suturen, hvorved postoperative sårinfektioner kan forebygges.

Det er absorberbare suturer, der i "in vivo" forsøg har vist sig at være af samme styrke som ikke-absorberbare suturer. Det antibakterielle spektrum omfatter følgende bakterier: *Staphylococcus aureus* (inkl. MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* og *Klebsiella pneumoniae*.

Et hovedanvendelsesområde vil være lukning af abdominale cicatricer, idet cicatricehernier og postoperative sårinfektioner er hyppige komplikationer til abdominalkirurgi, og ifølge producenten vil anvendelse af disse suturer kunne reducere forekomsten af begge dele. Alle postulater har henvisninger til videnskabelige artikler.

Den danske informationsfolder er en kort oversigt over de hyppigst stillede spørgsmål til produktet med tilhørende svar og referencer. Den er informativ og giver et hurtigt og godt overblik over de forskellige triclosanproblematikker. Ifølge folderen indeholder PDSPS maksimalt 275 mikrogram triclosan pr. meter.

### **Anvendelse af triclosan i suturer – hvilken dokumentation foreligger?**

Den antimikrobielle effekt af suturer imprægneret med triclosan er blevet undersøgt både "in vitro" i laboratoriet, "in vivo" i dyreforsøg samt i kliniske studier.

Laboratorieforsøg har vist store hæmningszoner omkring suturer på agarplader tilsæt med stafylokokker – de største zoner sås ved *S. aureus* og MRSA, *S. epidermidis* havde mindre zoner. Den antibakterielle effekt varede fra 4 til 7 dage og blev ikke reduceret ved tilsætning af bovint serumalbumin (5,6).

Forsøg i grise, hvor man havde implanteret en triclosan-imprægneret sutur på højre side og en ikke-imprægneret sutur på venstre side samt inokuleret samme mængde *S. aureus* via et kateter på begge sider, viste signifikant flere CFU på den ikke-imprægnerede sutur efter fjernelse 2 døgn senere (7). Et andet studie, der både anvendte en musemodel og en grisemodel, viste en reduktion på 3,4 log for *S. aureus* og 2 log for *E. coli* i subcutant implanteret triclosan-suturmateriale sammenlignet med en kontrol (8).

Der findes kun få kliniske studier, der sammenligner triclosan-imprægnerede suturer med ikke-imprægnerede suturer, og de fleste er meget små. Det største og seneste studie er fra Tyskland og foretaget i årene 2004-06 (9), hvor man på et abdominalkirurgisk center foretog den samme type operati-



on på 2088 patienter (midtlinjelaparotomi). Man sammenlignede forekomsten af postoperative sårinfektioner i 2 tidsperioder, hvor man i den ene periode kun anvendte ucoatede suturer (i alt 1045 patienter) og i den anden periode kun triclosan-coatede suturer (i alt 1043 patienter). Andelen af patienter, der fik postoperative sårinfektioner, var signifikant højere i gruppen af patienter opereret med ucoatede suturer (113/1045 (10,8 %)) sammenlignet med den gruppe af patienter, der blev opereret med triclosan-coatede suturer (51/1043 (4,9 %)). Patienterne i de 2 grupper var sammenlignelige med hensyn til alder, køn, vægt og underliggende sygdomme. Operationsprocedure og antibiotikaproylaks var også ens i de 2 grupper. Et mindre retrospektivt klinisk studie fra 2005 fra Østrig (10) omfattede 479 hjerteopererede patienter 103 patienter blev opereret med triclosan-coatede suturer, og 376 patienter blev opereret med almindelige ucoatede suturer. I gruppen af patienter med triclosan-coatede suturer sås ingen postoperative sårinfektioner, hvorimod der var 10 superficielle og 14 dybe postoperative sårinfektioner i gruppen med ucoatede suturer. Bortset fra et lidt lavere aldersgennemsnit i gruppen af patienter med coatede suturer (59 versus 67 år) var de 2 grupper sammenlignelige.

#### **Anvendelse af triclosan i suturer ud fra et miljømæssigt perspektiv**

Jukka Pellinen, miljøkemiker fra Helsingfors Universitet, har på foranledning af Johnson & Johnson foretaget en miljøkemisk vurdering af PDSPS marts 2009 (11). Denne rapport konkluderer, at den mængde triclosan, der overføres fra suturtråd til patient er meget lille og ikke udgør helbredsmæssige risici for patienten.

Hvad miljøforurening angår, så vil overskydende triclosan-suturmateriale efter en operation bortskaffes som klinisk risikoaffald, der bortskaffes ved forbrænding. Det anføres endvidere, at den mængde triclosan, der kan påvises i miljøet fortrinsvis stammer fra kosmetiske produkter.

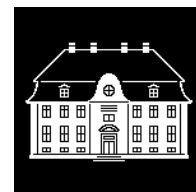
Rapporten konkluderer, at der hverken er helbredsmæssige eller miljømæssige problemer forbundet med anvendelse af disse suturer.

#### **Sammenfattende vurdering**

Triclosan har haft udbredt anvendelse de sidste 30 år i diverse husholdningsprodukter, og i de senere år har flere miljøundersøgelser vist udbredt forekomst i naturen, hvilket er bekymrende, da man ikke fuldt ud kender til konsekvenserne for dyre- og planteliv.

For mennesker gælder den største bekymring udvikling af resistens i bakterier samt triclosans mulige krydsresistens med de antibiotika, vi anvender til behandling af infektioner hos mennesker. Det er vist, at triclosan kan inducere resistens i mange bakterier, men den kliniske betydning heraf er ikke endeligt afklaret. Det samme gør sig gældende mht. krydsresistens.

Af ovennævnte grunde bør anvendelsen af triclosan begrænses til nogle få veldefinerede områder, hvor det er vist, at det har en gavnlige effekt, som fx suturer. Ukritisk anvendelse af triclosan i sundhedssektoren bør undgås, og CEI vil foretage særskilt vurdering af eventuelle fremtidige produkter, der indeholder triclosan.



## Konklusion

På basis af ovenstående oplysninger fra firmaet, rapporter og litteraturgen-nemgang kan CEI konkludere, at PDSPS:

- 1) har antibakteriel effekt over for især stafylokokker og *E. coli*, og klini-ske studier, der imidlertid har været retrospektive eller prospektive med historiske kontroller, har vist signifikant færre postoperative sår-infektioner ved anvendelse af disse suturer sammenlignet med al-mindelige suturer uden triclosan.
- 2) kun indeholder en meget lille mængde triclosan, der af eksperter vurderes til hverken at udgøre en helbredsmæssig risiko for den en-kelte patient eller en miljømæssige risiko.
- 3) kan anvendes til operationer, hvor der er en særlig høj forekomst af postoperative sårinfektioner, fx abdominalkirurgi.
- 4) bør undersøges i flere og større studier såvel i dyr som mennesker. I dyremodeller kan man fx undersøge mere resistente stammer af *S. aureus*, *S. epidermidis* og *E. coli*. Prospektive kliniske randomiserede dobbelt-blinde multicenterstudier bør foretages til verificering af ef-fekt på postoperative sårinfektioner.

## Referencer

1. Russell AD: Whither triclosan? *J Antimicrob Chemother*; 53: 693-695, 2004.
2. Yazdankhah SP, Scheie AA, Høiby EA et al.: Triclosan and antimicro-bial resistance in bacteria: An overview. *Microbial Drug Resistance*; 12: 83- 90, 2006.
3. Scientific Committee on Consumer Products: Opinion on triclosan, 2006.
4. Scientific Committee on Consumer Safety: Preliminary opinion on tri-closan. Antimicrobial resistance, March 2010.
5. Edmiston CE, Seabrook GR, Goheen MP et al.: Bacterial adherence to surgical sutures: can antimicrobial sutures reduce the risk of microbial contamination? *J Am Coll Surg*; 203: 481-489, 2006.
6. Rothenburger S, Spangler D, Bhende S et al.: In vitro antimicrobial evaluation of coated Vicryl Plus antimicrobial suture (coated Polyglac-tin 910 with triclosan) using zone of inhibition assays. *Surg Infect*; 3 (Suppl. 1): 79-88, 2002.
7. Storch ML, Rothenburger SJ, Jacinto G.: Experimental efficacy study of coated VICRYL plus antibacterial suture in guinea pigs challenged with *Staphylococcus aureus*. *Surg Infect*; 5: 281-288, 2004.
8. Ming X, Nichols M, Rothenburger S: In vivo antibacterial efficacy of MONOCRYL Plus antibacterial suture (Poliglecaprone 25 with tri-closan). *Surg Infect*; 8: 209-213, 2007.



9. Justinger C, Moussavian MR, Schlueter C et al.: Antibiotic coating of abdominal closure sutures and wound infection. *Surgery*; 145: 330-334, 2009.
10. Fleck T, Moidl R, Blacky A et al.: Triclosan-coated sutures for the reduction of sternal wound infections: economical considerations. *Ann Thorac Surg*; 84: 232-236, 2007.
11. Jukka Pellinen: Anvendelse af triclosan i kirurgisk suturtråd ud fra et miljømæssigt perspektiv. Resumé. Helsingfors Universitet, marts 2009.

***Generelt vedr. vurderinger fra Central Enhed for Infektionshygiejne, SSI:***

*- Rekvirenten kan i reklamemateriale o.l. anføre, at produktet er **vurderet** af Statens Serum Institut. Derimod må der intet sted anføres, at produktet er **godkendt** af Statens Serum Institut.*

*- Vurderingen/rapporten kan citeres/udleveres enten i form af den komplette rapport eller i form af rapportens sammenfatning, der i så fald anvendes i sin helhed. Der kan ikke citeres/udleveres afsnit, linjer, udtryk, figurer eller andet uddrag af vurderingen/rapporten.*

*- Der kan henvises til evt. omtale i det relevante nummer af CAS-nyt eller andet materiale på SSI's hjemmeside (seneste opdatering).*