

Opdateret infektionshygiejnisk vurdering af Plus Suturer®

CEI er blevet bedt om at opdatere den af CEI i 2010 udførte infektionshygiejniske vurdering af Plus Suturer af firmaet Johnson & Johnson. Baggrunden for, at der ønskes en opdatering, er dels udviklingen inden for området dels nye internationale anbefalinger vedr. anvendelse af triclosan-suturer samt nyere RCT-studier på området.

Vurderingen omfatter nu 3 forskellige suturtyper, der alle indeholder triclosan, nemlig Vicryl Plus, Monocryl Plus og PDS Plus.

Vurderingen er som tidligere baseret på: brugsanvisninger/brochurer på engelsk; gennemgang af relevant litteratur, herunder nyere internationale guidelines; opdateret miljøkemisk rapport fra Finland fra 2013 samt en EU-rapport om triclosan fra juni 2010.

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. (1,2,3).

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

Miljøstyrelsens og EU-kommissionens rapporter, beslutninger og anbefalinger om brug af triclosan

Triclosanholdige suturer er medicinsk udstyr og derfor ikke omfattet af Biocidforordningen (4) eller Kosmetikforordningen (5), men derimod Forordningen om Medicinsk Udstyr (6), hvoraf det fremgår, at *"Denne forordning har til formål at sikre et velfungerende indre marked for medicinsk udstyr med udgangspunkt i et højt sundhedsbeskyttelsesniveau for patienter og brugere... Denne forordning fastsætter samtidig høje standarder for medicinsk udstyrs kvalitet og sikkerhed for at imødegå fælles sikkerhedsbekymringer for så vidt angår sådanne produkter."* (6).

Miljøstyrelsen blev af EU-kommissionen udpeget til at foretage en vurdering af triclosan, da alle aktivstoffer i desinfektionsmidler ifølge Biocidforordningen (4) skal godkendes på EU-niveau, og hvert land har derfor fået tildelt et antal aktivstoffer til vurdering. Miljøstyrelsens rapport og konklusion blev forelagt Kommissionen den 8. april 2013 og publiceret i 2015 (7). På baggrund af denne rapport har en Biocidal Product Committee under det Europæiske Kemikalie Agentur (ECHA) indstillet, at triclosan ikke kan godkendes på EU-niveau som biocid inden for produkttype 1 (PT1), dvs. produkter til humant brug såsom hud- og hånddesinfektion (8) med følgende begrundelse: *"Triclosan opfylder kriterierne for klassificering i henhold til forordning (EF) 1272/2008 som giftig for vandlevende organismer af akut kategori 1 og opfylder substitutionskriterierne i artikel 10. Derfor opfylder triclosan ikke betingelserne i artikel 28, stk. 2, for at tillade optagelse i bilag I til forordning (EU) 528/2012."* Endvidere har Kommissionen heller ikke godkendt triclosan under produkttype 2, dvs. produkter til desinfektion af overflader (9).

Miljøstyrelsen anbefaler desuden, at brugen af triclosan reduceres i sæbe, tandpasta og andre husholdningsprodukter, da det ikke er nødvendigt at anvende triclosan i disse produkter (3).

Ifølge konklusionen i EU-rapporten om triclosan fra 2010 (10) findes der ikke tilstrækkelig dokumentation for, at anvendelse af triclosan i kosmetiske produkter giver anledning til klinisk resistens og krydsresistens, men man anbefaler, at der foretages yderligere studier.

Brugsanvisninger/brochurer

Oplysningerne i dette afsnit stammer fra de engelske brugsanvisninger/brochurer.

Der er 3 hovedtyper af Plus Suturer, der alle indeholder triclosan, men som hver især har særlige anvendelsesområder. Fordelen ved disse suturer frem for almindelige suturer er ifølge producenten, at de har antibakteriel effekt 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*, *Klebsiella pneumoniae* og *Enterobacter cloacae* (11).

PDS Plus suturer er indikeret til brug ved suturering af blødt væv, inklusiv anvendelse i pædiatrisk kardiovaskulært væv, hvor vævsvækst forventes at forekomme, samt ved oftalmisk kirurgi (bortset fra kontakt med hornhinde og sclera). PDS Plus suturer er ikke indikeret til kardiovaskulært væv hos voksne, heller ikke ved mikrokirurgi eller i neuralt væv. Disse suturer er særligt nyttige, hvor kombinationen af en absorberbar sutur og forlænget vævssupport (op til 6 uger) er ønskelig.

MONOCRYL Plus suturer er indikeret til brug i generel bløddelsapproximering og/eller -ligering, men er ikke egnet til brug i kardiovaskulært eller neurologisk væv, mikrokirurgi eller oftalmisk kirurgi.

Coated VICRYL™ Plus suturer er indikeret til brug ved generel bløddelsapproximering og/eller -ligering, undtagen i oftalmiske, kardiovaskulære og neurologiske væv.

Anbefalinger vedr. anvendelse af triclosan-suturer i internationale retningslinjer

Der er nyere internationale retningslinjer, som anbefaler anvendelse af triclosan-suturer ved mange forskellige typer af operationer og ikke kun ved abdominalkirurgi, der tidligere var hovedindikationen.

CDC publicerede en retningslinje om forebyggelse af postoperative sårinfektioner i 2017 (12), og heri står: *Consider use of triclosan-coated sutures for the prevention of surgical site infections.*

I en retningslinje fra WHO fra 2018 med titlen: "Global guidelines for the prevention of surgical site infection" (13) findes følgende anbefaling vedr. triclosanholdige suturer: *"The panel suggests the use of triclosan-coated sutures for the purpose of reducing the risk of surgical site infections, independent of the type of surgery."*

To nye guidelines fra UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) indeholder anbefalinger vedr. anvendelse af triclosan-suturer – den første er fra april 2019 og er en generel retningslinje for forebyggelse af postoperative sårinfektioner (14). Heri er følgende anbefaling vedr. lukning af sår: *"When using sutures, consider using antimicrobial triclosan-coated sutures, especially for paediatric surgery, to reduce the risk of surgical site infection."*

Den anden NICE-guideline er fra juni 2021 med titlen: *"Plus Sutures for preventing surgical site infection"* (15). Denne guideline omhandler således kun Plus suturer og har følgende hovedanbefaling: *"Evidence supports the case for adopting Plus Sutures as part of a bundle of care for preventing surgical site infection in the NHS for people who need wound closure after a surgical procedure when absorbable sutures are an appropriate option."* Anbefalingen er baseret på 31 RCT-studier samt metaanalyser, der har vist en næsten 30% reduktion i risiko for postoperative sårinfektioner ved anvendelse af disse suturer.

Nyere dokumentation for anvendelse af triclosan i suturer

Firmaet Johnson & Johnson har udarbejdet en oversigt over samtlige studier til og med 2021, hvor triclosanholdige suturer sammenlignes med suturer uden triclosan (16). Den omfatter bl.a. 38 RCT-studier, 17 metaanalyser/systematiske reviews samt 30 andre videnskabelige studier. Før 2010 var der kun få studier, og disse var hovedsageligt foretaget inden for abdominalkirurgien, men i de senere år er der publiceret en del studier inden for en række andre kirurgiske specialer, fx

hjerterkirurgi, ortopædkirurgi og kirurgi på børn. Hovedparten af disse studier er ikke finansierede af sutur-producenter, og de viser, at der er en signifikant reduktion i postoperative sårinfektioner i størrelsesordenen 30% (15), når der anvendes triclosanholdige suturer sammenlignet med almindelige suturer uden triclosan.

En helt ny metaanalyse fra maj 2022 (17), der sammenlignede forekomsten af postoperative sårinfektioner efter operation med brug af triclosanholdige suturer versus almindelige suturer uden triclosan viste, at der ikke var nogen signifikant forskel på de to suturtyper. Denne metaanalyse, som opstiller en ny ikke valideret definition for højkvalitets RCT, er baseret på 5 RCT-studier, og studiet konkluderer, at anbefalingerne i internationale guidelines vedr. anvendelse af triclosanholdige suturer bør trækkes tilbage. Det er dog indtil videre den eneste metaanalyse, som ikke har kunnet påvise evidens for, at triclosanholdige suturer reducerer forekomsten af postoperative sårinfektioner mere end almindelige suturer uden triclosan. Yderligere stammer 61% af data i metaanalysen fra lav- og middelindkomstlande med meget høje infektionsrater (22%), som ikke kan generaliseres til det danske sundhedsvæsen.

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 i marts 2009 (18). 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 eller restaffald, der bortskaffes ved forbrænding. Det anføres endvidere, at den mængde triclosan, der kan påvises i miljøet fortrinsvis stammer fra kosmetiske produkter. Rapporten konkluderede, at der hverken var helbredsmæssige eller miljømæssige problemer forbundet med anvendelse af disse suturer. En anden rapport af samme miljøkemiker fra 2013 (19) havde til formål at undersøge de miljømæssige konsekvenser af antibiotika og triclosan i spildevand på fx alger og fisk. Konklusionen på denne rapport var, at koncentrationerne af antibiotika (anvendt til behandling af fx sårinfektioner) i spildevand var betydeligt højere end koncentrationerne af triclosan (anvendt i suturer). Ud fra en økologisk risikovurdering er det derfor mindre miljøbelastende at anvende triclosan-suturer til forebyggelse af postoperative sårinfektioner end at behandle postoperative sårinfektioner med antibiotika (som kunne have været undgået, hvis der havde været anvendt triclosanholdige suturer ved operationerne).

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. De senere år er anvendelsen af triclosan i Danmark dog reduceret til primært kosmetiske produkter, men også her er der set en nedgang i anvendelsen, så det kun forefindes i nogle få produkter som tandpasta og deodoranter (3).

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. Derudover har der været en bekymring for, om triclosan kunne være hormonforstyrrende, men dette er endnu ikke fuldt belyst. Ukritisk anvendelse af triclosan i sundhedssektoren bør undgås.

Af ovennævnte grunde bør anvendelsen af triclosan begrænses til nogle få veldefinerede områder, hvor det er vist, at det har en gavnlig effekt, og hvor miljøbelastningen er minimal, som fx suturer.

Konklusion

På basis af ovenstående oplysninger fra firmaet, rapporter, internationale retningslinjer og nyere RCT-studier samt metaanalyser, kan CEI konkludere, at

- triclosan har antibakteriel effekt over for især stafylokokker og *E. coli*, og siden seneste CEI-vurdering fra 2010 har nyere RCT-studier og metaanalyser inden for en række

kirurgiske specialer vist signifikant færre postoperative sårinfektioner ved anvendelse af disse suturer sammenlignet med almindelige suturer uden triclosan.

- internationale retningslinjer for forebyggelse af postoperative sårinfektioner, herunder NICE-guideline fra 2021, anbefaler anvendelse af triclosanholdige suturer som led i en generel "bundle of care" for at forebygge postoperative sårinfektioner.
- koncentrationerne af triclosan i de triclosanholdige suturer til human brug er meget små og derfor ikke udgør nogen helbredsmæssig risiko for den enkelte patient.
- triclosan anvendt i suturer ikke udgør en miljømæssig belastning, da koncentrationerne i spildevand er meget små.

Referencer

1. Russell AD: Whither triclosan? J Antimicrob Chemother; 53: 693-695, 2004.
2. Yazdankhah SP, Scheie AA, Høiby EA et al.: Triclosan and antimicrobial resistance in bacteria: An overview. Microbial Drug Resistance; 12: 83- 90, 2006.
3. Miljøstyrelsens hjemmeside om triclosan: [Triclosan \(mst.dk\)](#)
4. [Europa-Parlamentets og Rådets forordning \(EU\) Nr. 528/2012 af 22. maj 2012 om tilgængeliggørelse på markedet og anvendelse af biocidholdige produkter.](#)
5. [EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING \(EF\) Nr. 1223/2009 af 30. november 2009 om kosmetiske produkter.](#)
6. [Europa-Parlamentets og Rådets forordning \(EU\) 2017/745 af 5. april 2017 om medicinsk udstyr.](#)
7. [Assessment report Triclosan Product-type 1 \(Human hygiene\) June 2015.](#)
8. [Biocidal Products Committee \(BPC\). Opinion on the application for approval of the active substance: Triclosan. Product-type: 1. ECHA/BPC/066/2015. 17 June 2015.](#)
9. [KOMMISSIONENS GENNEMFØRELSESAFGØRELSE af 24. april 2014 om ikke-godkendelse af visse biocidholdige aktive stoffer i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets forordning \(EU\) nr. 528/2012](#)
10. [Scientific Committee on Consumer Safety SCCS Opinion on triclosan Antimicrobial Resistance. SCCP/1251/09. European Union, 2010](#)
11. [Monocryl Plus Sutures Fact Sheet 188157-211015.pdf](#)
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017; *JAMA Surg.* 2017;152(8):784-791. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904.
13. World Health Organization (WHO) Global guidelines for the prevention of surgical site infection, 2018; [Preventing surgical site infections \(who.int\).](#)
14. UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Surgical site infections: prevention and treatment, 2019. [www.nice.org.uk/guidance.](#)
15. UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Plus Sutures for preventing surgical site infection, 2021. [www.nice.org.uk/guidance.](#)
16. Plus Sutures Guidelines and Evidence Summary Binder, 2022 Edition, Ethicon.
17. National Institute of Health Research Unit on Global Surgery: Alcoholic Chlorhexidine skin preparation or triclosan-coated sutures to reduce surgical site infection: a systematic review and meta-analysis of high-quality randomized controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2022; 1-10. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00133-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00133-5).
18. Jukka Pellinen: Anvendelse af triclosan i kirurgisk suturtråd ud fra et miljømæssigt perspektiv. Resumé. Helsingfors Universitet, marts 2009.
19. Jukka Pellinen: Antibiotics and triclosan in the environment, 2013.