

# Orientering om triclosan

I sommeren 2000 fremkom i dagspressen kritik af den udstrakte brug af desinfektionsmidlet triclosan i tandpasta, hårshampoo, brusesæbe, kosmetik, rengøringsmidler og tekstiler. Her skal kort orienteres om baggrunden for at være betænkelig ved denne udvikling

Else Theilade

Triclosan er en antibakteriel, non-ionisk, fedtopløselig, klorholdig fenolforbindelse (2, 4, 4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether). Stoffet har i ca. 25 år været brugt som desinfektionsmiddel, især til at fjerne potentiel smitterisiko fra kontaminerede hænder. I baktericide koncentrationer ødelægger triclosan bakteriers cellemembran, så cellens indhold lækker ud. I lavere, bakteriestatiske koncentrationer forstyrres cellemembranens funktioner, bl.a. stoftransport (1,2) og syntese af langkædede fedtsyrer (3). Stoffet har en bredspektret effekt in vitro, også på orale bakterier. MIC-værdierne (*Minimum Inhibitory Concentration*) varierer dog fra 0,01 µg per ml for *Staphylococcus aureus* til 100 µg per ml for *Mycobacterium tuberculosis* og mere end 1000 µg per ml for *Pseudomonas aeruginosa* (3).

Triclosan kan ligesom andre fenolforbindelser trænge ind gennem hud og slimhinder. Toksiske bivirkninger af dette stof synes ikke at være påvist, i modsætning til tidligere anvendte fenoler, som kan påvirke nervesystemet med alvorlige langtidsvirkninger og for nogles vedkommende endog være kræftfremkaldende (4). Imidlertid kan triclosan appliceret på hud reducere inflammationsreaktioner fremkaldt eksperimentelt med fx histamin eller natriumlaurylsulfat (5). Også mundslimhindens reaktion på irritation med laurylsulfat i form af erytem, epiteldeskvamation og ulceration kan hæmmes med triclosan (6). For gingivas vedkommende er det vist at triclosan i tandpasta og mundskyl hæmmer betændelse ved at reducere vævets produktion af vigtige inflammationsmediatorer ved hæmning af arakidonsyremetabolismen (7).

## Desinfektion i stedet for rengøring?

I Danmark anbefales fenolpræparater ikke længere til desinfektion, da de opfattes som en belastning af arbejdsmiljøet (4, 8). Til hånddesinfektion foretrækkes midler uden depotvirkning (alkohol) for at undgå langtidseffekt på hudfloraen. Internationalt set overskygges anvendelsen af triclosan til målrettet desinfektion efterhånden helt af udstrakt brug til ukritisk bekæmpelse af (ofte uskyldige og gavnlige) bakterier, idet kreativ markedsføring spiller på folks bakterieskræk.

I USA (og i stigende omfang i Danmark) har man triclosan i produkter til personlig hygiejne (hårshampoo, flydende sæbe, deodoranter, tandpasta, mundskyl), i tekstiler til beklædning (undertøj, sokker), i boligtekstiler (gulvtæpper), i opvaske- og rengøringsmidler og karklude, i skærebrætter, legetøj og børnemøbler. Altså i situationer hvor almindelig rengøring er fuldt tilstrækkelig og kun undtagelsesvis bør suppleres med desinfektion. »It's all over the place« sagde en amerikansk forsker om triclosan efter et besøg i sit lokale indkøbscenter (9). Intet tyder på at denne praksis forebygger smitte og infektion (10). Derimod kan det virke som en sovepude der får folk til at slække på rengøringen.

## Potentielle bivirkninger - resistente bakterier

Dette misbrug (brug uden fornuftigt formål) har fået mikrobiologer til at advare om skadelige bivirkninger på den naturligt forekommende, fastboende (residente) mikroflora på mennesker og i vores omgivelser. Vores residente mikroflora har en vigtig funktion som del af vores naturlige resistens mod kolonisering og infektion med patogene bakterier (11, 12). Hvis den reduceres drastisk bliver der let spil for patogene bakterier eller mikroorganismer som normalt kun findes i små mængder. I værste fald kan det blive starten på nye sygdomme.

Mikrofloraen er heldigvis umulig at fjerne, men den kan forstyrres i betænkelig grad, ikke blot med antibiotika, men også med desinfektionsmidler med depotvirkning (9,10). De mest følsomme bakterier vil reduceres, og de naturligt resistente vil brede sig. Ved ovennævnte brug af triclosan påvirkes bakterierne i reglen af så lave koncentrationer at selve oprindeligt følsomme bakterier ikke dræbes, men får ideelle forhold til at erhverve resistens, så stoffet mister sin virkning. Mest foruroligende er det dog at triclosanresistens kan være ledsaget af resistens mod klinisk vigtige antibiotika (krydsresistens).

Mekanismerne ved resistensudvikling er studeret ved laboratorieforsøg, men if. foreløbige meddelelser (ASM abstracts 2000) er triclosanresistente bakterier også fundet i

naturen (9). Den seneste forskning tyder på at triclosans antibakterielle virkning er langt mere specifik end hidtil antaget (3,9). Det hæmmer nemlig et bestemt enzym i syntesen af fedtsyrer som er nødvendige for cellemembran og cellevæg. Ved ændring af det relevante gen (ved mutation eller genetisk rekombination) kan bakterierne danne et triclosan-resistent enzym. Triclosan ligner altså antibiotika ved at have specifik effekt (»som en geværkugle«) i modsætning til desinfektionsmidlers brede, uspecifikke virkning (»som en granat«) (9). Særlig betænkeligt forekommer det at et af de mest anvendte antibiotika mod tuberkulose (isoniazid) virker ved at blokere det samme enzym (13), så der er en nærliggende mulighed for krydsresistens.

Både ved desinfektionsmidler og antibiotika kan resistens skyldes at bakterierne er udstyret med en slags pumpe (*efflux pump*, *multidrug transporter*) i form af membranproteiner til udskillelse af skadelige stoffer, muligvis både fysiologiske stoffer og diverse kemikalier (10,14). Sådanne bakterier kan selekteres i et miljø med fx triclosan, og de kan være multi-resistente fordi pumpen kan udskille flere forskellige stoffer, både antibiotika og desinfektionsmidler (15).

Ligesom antibiotika og desinfektionsmidler angriber bakterier på mange forskellige måder, kan bakterierne reagere med at udvikle en række forskellige resistensmekanismer (10, 13,15). De gener der koder for resistens, opstår ved mutationer, men de kan overføres hurtigt og effektivt til andre bakterier på flere måder (10,13,16). Det kan ske dels ved transformation (optagelse af dna frigjort fra døde bakterier), dels ved transduktion (vha. bakteriofager) og endelig ved konjugation (overførsel af små stykker dna i form af plasmider og transposoner ved fysisk kontakt mellem bakterier som end ikke behøver være beslægtede). De små dna-kæder der således erhveres af mange bakterier, er ofte samlinger af gener for resistens mod flere stoffer, så multiresistente bakterier kan brede sig ved selektionspres med et af stofferne.

### Triclosan i tandpasta

Triclosan har været brugt i visse mærker af tandpasta i ca. 10 år ud fra ønsket om en antiplakeeffekt og dermed forhåbentlig forbedret tandsundhed (1). Kliniske forsøg over seks mdr. har givet varierende resultater, bedst hos personer med relativt dårlig tandbørstning. Triclosan kombineret med zinkcitrat eller med en copolymer (sidstnævnte til at forøge retentionen af triclosan i munden) har givet en reduktion i plakindeks på 12-59% og en reduktion i gingivitis på 0-57%. Andre undersøgelser på 3-6 mdr. har vist en reduktion i tandstensindeks på 25-35% (1,2,17). Reduktionen i gingivalindeks skyldes formentlig både plakreduktion og hæmning af betændelsesreaktionen (7). Om disse virkninger af triclosan er klinisk

relevante for forebyggelse af parodontitis-udvikling, er et åbent spørgsmål; plak kan i hvert fald stadig kun fjernes effektivt ved tandbørstning. Kliniske forsøg over to år mhp. en eventuel cariesreduktion viste at »den carieshæmmende effekt af tandpasta med fluor og triclosan-copolymer er lige så god som af fluortandpasta uden triclosan« (!) (1).

To af de ovennævnte kliniske forsøg omfattede mikrobiologiske undersøgelser af den supragingivale plak i triclosan-copolymer- og placebogrunderne efter seks og 12 mdr. (1,18). Her påvist ingen forskelle i forekomsten af diverse grupper af residente bakterier, af svampe eller af eksogene bakterier (kolibakterier, stafylokokker var sjældne). Der sås heller ingen forøgelse af bakteriernes triclosanresistens. Det er selvsagt beroligende at triclosan ikke har så voldsom virkning på mundfloraen at det viser sig i undersøgelser med de anvendte metoder og den korte tidshorisont.

### Konklusion

Der er bred enighed om at advare mod det omsiggribende misbrug af den antibakterielle fenolforbindelse triclosan i situationer som klares lige så godt, ja i reglen bedre ved passende rengøring. Desinfektionsmidler skal kun bruges til klart definerede opgaver, og de skal vælges med omhu, så man får opfyldt sit formål bedst muligt med færrest mulige ulemper. Ved formålsløs anvendelse af triclosan i inventar, brugsgenstande, tekstiler, rengøringsmidler og midler til personlig pleje risikerer vi at den samlede triclosanbelastning af vores miljø bliver så stor at mikrofloraens balance forstyrres, og at resistente bakterier udvikles og selekteres. Laboratorieforsøg tyder endog på en risiko for krydsresistens mod antibiotika. Stoffets evne til at trænge ind gennem hud og slimhinder er også problematisk.

Det kan diskuteres om triclosan i tandpasta kan anbefales. Her er det målrettet mod plak og tandsygdomme, men disse kan klares ved rengøring med tandbørste og fluortandpasta. Dårlige tandbørstere kan få lidt renere tænder og lidt mindre gingivitis vha. triclosan. Virkningen er dog for lille til at give reduktion af caries ud over tandpastaens fluorvirkning.

Det er min personlige opfattelse at triclosan i tandpasta i bedste fald er overflødig og i værste fald kan blive skadeligt. Jeg kan derfor ikke anbefale det. Der er selvsagt divergerende meninger om den sag.

### Litteratur

1. Volpe AR, Petrone ME, DeVizio W, Davies RM. A review of plaque, gingivitis, calculus and caries clinical efficacy studies with a dentifrice containing triclosan and PVM/MA copolymer. J Clin Dent 1993; IV (Spec Issue): 31-41.
2. Adrians PA, Gjermo P. Anti-plaque and antigingivitis efficacy of toothpastes. In: Lang NP, Karring T, Lindhe J, editors. Proceed-

- ings of the 2nd European Workshop on Periodontology. Chemicals in Periodontics. Berlin: Quintessenz; 1997. p. 204-20.
3. Heath RJ, Rock CO. A triclosan-resistant bacterial enzyme. *Nature* 2000; 406 (July): 145.
  4. Den centrale afdeling for sygehushygiejne. Råd og anvisninger om desinfektion i sundhedssektoren. 6. udg. København: Statens Seruminstitut; 1996. p. 14-24, 33-9.
  5. Kjørheim V, Barkvoll P, Waaler SM, Rølla G. Triclosan inhibits histamin-induced inflammation in human skin. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 423-6.
  6. Skaare AB, Rølla G, Barkvoll P. The influence of triclosan, zinc or propylene glycol on oral mucosa exposed to sodium lauryl sulphate. *Eur J Oral Sci* 1997; 105: 527-33.
  7. Gaffar A, Scherl D, Afflitto J, Coleman EJ. The effect of triclosan on mediators of gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 480-4.
  8. Hygiejneudvalget, Odontologisk Institut og SKT, Aarhus Universitet: Forskrifter for klinisk hygiejne for Århus Tandlægeskole. 4. udg. Århus: Århus Odontologiske Boghandel; 1998. p. 24-37.
  9. Travis J. Popularity of germ fighter raises concern. *Science News* 2000; 157 No. 22: 342.
  10. Levy SB. The challenge of antibiotic resistance. *Scientific American* 1998; (March): 32-9.
  11. Mims C, Playfair J, Roitt I, Wakelin D, Williams R. *Medical microbiology*. 2nd ed. London: Mosby; 1998. p. 44-7.
  12. Marsh P, Martin MV. *Oral microbiology*. 4th ed. Oxford: Wright; 1999. p. 45-6, 77-8, 172.
  13. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1998. p. 35-40, 161, 164.
  14. Neyfakh AA. Natural functions of bacterial multidrug transporters. *Trends in Microbiology* 1997; 5: 309-12.
  15. Jenkinson HF. Ins and outs of antimicrobial resistance: Era of the drug pumps. *J Dent Res* 1996; 75: 736-42.
  16. Frandsen EVG. Er anvendelse af antibiotika relevant i parodontalbehandlingen? I: Hjørtøing-Hansen E, red. *Odontologi 2000*. København: Munksgaard; 2000. p. 125-36.
  17. Jackson RJ. Metal salts, essential oils and phenols – old or new? *Periodontology 2000* 1997; 15: 63-73.
  18. Walker C, Borden LC, Zambon JJ, Bonta CY, DeVizio W, Volpe AR. The effects of a 0.3% triclosan-containing dentifrice on the microbial composition of supragingival plaque. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 334-41.

### Forfatter

*Else Theilade*, lektor, tandlæge

Afdeling for Oral Biologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet