

**TRIKLOSAANIA SISÄLTÄVIEN OMMELAINEIDEN VAIKUTUS
LEIKKAUSHAAVAINFEKTIOIDEN EHKÄISYSSÄ**

Hinkkainen Matti

Syventävien opintojen tutkielma

Oulun yliopistollinen sairaala/Lastentautien klinikka

Oulun yliopisto

05/2017

Marjo Renko

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

TIIVISTELMÄ

Hinkkainen, Matti

Triklosaania sisältävien ommelaineiden vaikutus leikkaushaavainfektioiden ehkäisyssä

Syventävien opintojen tutkielma:

15 sivua, 1 liite (1 sivu)

Leikkaushaavainfektiot ovat merkittävä ongelma kirurgiassa. Triklosaanikyllästetyt ompeleet saattavat vähentää leikkaushaavainfektioiden esiintyvyyttä, mutta näyttö niiden tehokkuudesta erityisesti lapsilla on puutteellista. Leikkaustyyppistä ja haavainfektion luokitteluista riippuen leikkaushaavainfektioiden esiintyvyys sekä aikuisilla että lapsilla on 2-20 % länsimaissa.

Toteutimme satunnaistetun, kontrolloidun ja kaksoissokkoutetun tutkimuksen alle 18-vuotiaiden lasten joukossa. Tutkimukseen osallistuivat alle 18-vuotiaat lastenkirurgian ja -ortopedian osastolla olevat lapset, joille oli tulossa elektiivinen tai päiväaikainen päivystysleikkaus ja joille suunniteltiin käytettävän sulavia ompeleita. Tutkimuspotilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään. Toisessa ryhmässä leikkaushaavat suljettiin triklosaania sisältävillä sulavilla ompeleilla ja toisessa ryhmässä tavanomaisilla sulavilla ompeleilla. Tutkimuksessa käytettiin polyglactin 910-, poliglecaprone 25- ja polydioxanone-ompeleita, jotka ovat biologisesti hajoavia. Tutkimuksen ensisijaisena päättötapahtumana oli CDC:n määritelmien mukainen pinnallisen tai syvän leikkaushaavainfektion esiintyminen.

Otoskoko oli 1633 lasta, jotka satunnaistettiin joko triklosaaniryhmään (n=814) tai kontrolliryhmään (n=819). Modifioidun hoitoaieanalyysin perusteella mikä tahansa leikkaushaavainfektio ilmentyi 20:lle 778:sta (3 %) potilaasta triklosaaniryhmässä ja 42:lle 779:stä (5 %) potilaasta kontrolliryhmässä. Protokollan mukaisessa analyysissä mikä tahansa leikkaushaavainfektio ilmentyi 18:lle 636:sta (3 %) potilaasta triklosaaniryhmässä ja 39:lle 651:stä (6 %) potilaasta kontrolliryhmässä.

Triklosaaniryhmän potilailla oli kontrolliryhmään verrattuna vähemmän tarvetta haavan revisioleikkauksille, vähemmän lääkärikäyntejä ja sairaalahoitoja sekä vähemmän antibioottikuurien tarvetta leikkaushaavainfektion hoitamiseksi. Satunnaistetun ja kontrolloidun tutkimuksemme perusteella triklosaania sisältävät ompeleet vähentävät tehokkaasti leikkaushaavainfektioita, ja teho vaikuttaisi olevan parhaimmillaan syvissä leikkaushaavainfektioissa

Avainsanat: Lapset, leikkaushaavainfektiot, ommelaine, triklosaani

SISÄLLYS

1. JOHDANTO.....	1
2. MENETELMÄT.....	2
2.1. Tutkimusasetelma.....	2
2.2. Tutkimuspotilaat.....	3
2.3. Satunnaistaminen ja sokkoutus.....	3
2.4. Tutkimuksen kulku.....	4
2.5. Päätötapauhtumat.....	5
2.6. Tilastoanalyysit.....	6
2.7. Rahoitus.....	7
2.8. Oma osuus.....	7
3. TULOKSET.....	7
4. POHDINTA.....	8
5. LÄHDELUETTELO.....	12

LIITTEET

Liite 1. Tutkimuksen kulku

1. JOHDANTO

Leikkaushaavainfektiot ovat yksi isoimmista leikkauksen jälkeisistä komplikaatioista kirurgiassa. Leikkaustyyppistä ja haavainfektion luokitteluista riippuen leikkaushaavainfektoiden esiintyvyys sekä aikuisilla että lapsilla on 2-20 % länsimaissa (Rozzelle ym. 2008, Haessler ym. 2010, Thimour-Bergstrom ym. 2013, Diener ym. 2014, Khoshbin ym. 2015, Schaff ym. 2015). Leikkaushaavainfektiot johtavat viivästyneeseen haavan paranemiseen, lisääntyneeseen antibioottien käyttöön, haavarevisioihin, pidempään sairaalassaoloaikaan, lisääntyneeseen kuolleisuuteen ja sairastavuuteen sekä korkeampiin terveydenhuollon kustannuksiin (Umscheid ym. 2011).

Ommelaine vaikuttaa haavainfektion syntyyn, sillä 66 % haavainfektioista liittyy viiltoon (Mingmalairak ym. 2011). Mikro-organismit tarttuvat ompeleeseen muodostaen biofilmin, ja haavassa oleva vierasmateriaali lisää infektoitumisen riskiä (Gomez-Alonso ym. 2007). Eräissä tutkimuksissa on osoitettu, että ommelaineen resorptioon liittyvät ominaisuudet vaikuttavat makrofagien toimintaan in vitro sekä heikentävät sytokiinien ja bakteriosidisten aineiden erittymistä (Uff ym. 1995). Mahdollinen ratkaisu tähän ongelmaan on päällystää tai kyllästä ommelaine antiseptisellä aineella, kuten triklosaanilla. Triklosaanilla päällystettyjen ommelaineiden käyttö on vähentänyt bakteerien tarttumista ompeleeseen, mikrobien kasvua ompeleessa sekä tulehduksen välittäjäaineiden vapautumista in vitro ja eläinkokeissa (Gomez-Alonso ym. 2007). Triklosaani on laajakirjoinen antiseptinen aine, jota käytetään kosmetiikka- ja kotitaloustuotteissa bakteerien ja sienten kasvua ehkäisevänä säilöntäaineena. Triklosaania on verrattu tavanomaiseen ommelaineeseen kesäkuuhun 2016 mennessä 12:ssa satunnaistetussa aikuistutkimuksessa, joista kolmessa havaittiin triklosaaniompeleiden vähentävän leikkaushaavainfektoiden esiintyvyyttä sekä kliinisesti että tilastollisesti merkitsevästi (Deliaert ym. 2008, Mingmalairak ym. 2009, Galal ja El-Hindawy 2011, Williams ym. 2011, Isik ym. 2012, Turtiainen ym. 2012, Justinger ym. 2013, Nakamura ym. 2013, Thimour-Bergström ym. 2013, Diener ym. 2014, Ruiz-Tovar ym. 2015, Steingrimsson ym. 2015). Vaikka erot useissa muissa tutkimuksissa eivät ole olleet tilastollisesti merkitseviä pienten otoskokojen vuoksi, kuudessa aiheesta tehdyssä meta-analyysissä on havaittu, että triklosaania sisältävät ompeleet saattavat vähentää leikkaushaavainfektoiden riskiä aikuisilla jopa 26-30 % (Edmiston ym. 2013, Wang ym. 2013, Daoud ym. 2014, Diener ym. 2014, Apisarnthanarak ym. 2015, Guo ym. 2016).

Lapsipotilaista on julkaistu vain yksi satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, jossa osoitetaan, että triklosaanilla päällystetyt ompeleet voivat pienentää leikkaushaavainfektion riskiä aivo-selkäydinnesteen sunttileikkauksen jälkeen (Rozzelle ym. 2008). Aikuisilla tehtyjen tutkimusten tulokset eivät välttämättä ole yleistettävissä lapsipotilaisiin, koska leikkaushaavainfektioiden riskitekijät, leikkausindikaatiot ja leikkaustyytit ovat erilaisia lapsilla (Bucher ym. 2011).

Tutkimuksemme tavoitteena oli tutkia triklosaania sisältävän ommelaineen vaikutusta leikkaushaavainfektioiden esiintyvyyteen valikoimattomassa lapsipotilasaineistossa. Toteutimme satunnaistetun, kontrolloidun ja kaksoissokkoutetun tutkimuksen, jossa verrattiin triklosaania sisältävää ommelainetta tavanomaiseen ommelaineeseen elektiiivisen tai päiväaikaisen päivystysleikkauksen läpikäyneillä lapsipotilailla.

2. MENETELMÄT

2.1 Tutkimusasetelma

Toteutimme satunnaistetun, kontrolloidun ja kaksoissokkoutetun tutkimuksen alle 18-vuotiaiden lasten joukossa. Tutkimus tehtiin Oulun yliopistollisessa sairaalassa. Aineisto kerättiin syyskuun 2010 ja joulukuu 2014 välisenä aikana. Oulun yliopistollinen sairaala toimii lähetesairaalana 98254:lle alle 18-vuotiaalle lapselle ja on ainoa sairaala, joka tekee lasten leikkauksia sairaanhoitopiirimme alueella. Sairaala toimii myös tertiäärisenä lastensairaalana 164426:lle alle 18-vuotiaalle lapselle. Sairaalan lastenkirurgian yksikössä on käytössä neljä leikkaussalia arkipäivisin kello 8.00-16.00 välisenä aikana. Virka-ajan ulkopuoliset päivystysleikkaukset (noin 90 leikkausta vuodessa) tehdään kirurgian päivystysleikkaussaleissa, ja ne jätettiin tutkimuksemme ulkopuolelle logististen syiden vuoksi. Leikkaussaleissa noudatetaan CDC:n (Centers for Disease Control and Prevention) suositusten mukaisia hygieniäkäytäntöjä leikkaushaavainfektioiden ehkäisemiseksi (Mangram ym. 1999).

Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiriin alueellinen eettinen toimikunta hyväksyi tutkimussuunnitelman. Tutkimukseen osallistui vain lapset, joiden vanhemmilta tai huoltajilta saatiin kirjallinen suostumus tutkimukseen. 7-17-vuotiaat lapset, jotka kykenivät itse lukemaan, kirjoittamaan ja ymmärtämään tutkimusprotokollan, antoivat oman

suostumuksensa. Tutkimus on rekisteröity ClinicalTrials.gov-tietokantaan numerolla NCT01220700.

2.2 Tutkimuspotilaat

Tutkimukseen osallistuivat alle 18-vuotiaat lastenkirurgian ja -ortopedian osastolla olevat lapset, joille oli tulossa elektiivinen tai päiväaikainen päivystysleikkaus ja joille suunniteltiin käytettävän sulavia ompeleita. Kuuden kuukauden kuluttua tutkimuksen aloituksesta poissuljimme tutkimuksesta potilaat, joille tehtiin esinahan korjausleikkaus. Esinahan korjausleikkauspotilaat poissuljettiin, koska leikkaushaavan paranemisen monitorointikriteerit erosivat muista leikkauksista (Mangram ym. 1999), ja kirurgit suosivat esinahan korjauksessa nopeammin sulavia ompeleita, joita ei ole saatavana trikloaanipäällystettyinä. Samasta syystä poissuljimme myös huuli-suulakihalkioleikkauspotilaat. Ensimmäisen kuuden kuukauden aikana rekrytoidut esinahan korjauksessa käyneet potilaat poistettiin analyysistä. Emme ottaneet tutkimukseen myöskään lasten- ja vastasyntyneiden teho-osastojen tai lasten syöpöosaston potilaita, koska heillä leikkaushaavainfektion riskit eroavat muista potilaista. Lisäksi kyseisillä osastoilla on vähän leikkauksia, minkä vuoksi potilaista ei olisi voitu muodostaa erikseen analysoitavaa alaryhmää.

2.3 Satunnaistaminen ja sokkoutus

Tutkimuspotilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään. Toisessa ryhmässä leikkaushaavat suljettiin trikloaania sisältävillä sulavilla ompeleilla ja toisessa ryhmässä tavanomaisilla sulavilla ompeleilla. Tilastotieteilijä loi tietokoneella satunnaistamislistan permutoiduissa neljän blokeissa. Tutkimuksessa käytettiin läpinäkymättömiä, suljettuja ja numeroituja kirjekuoria, jotka sisälsivät tutkimusryhmän koodin (A tai B). Kirjallisen suostumuksen saamisen jälkeen, ennen potilaan tuloa leikkaussaliin, tutkimushoitaja avasi kirjekuoren ja katsoi tutkimusryhmän (A tai B). Kirjekuori sisälsi myös lomakkeen, johon kirjattiin tietoja ommelaineen käytöstä haavan sulkemisessa. Koodi ja lomake liitettiin potilaan paperisiin potilasasiakirjoihin, jotka kuljetettiin potilaan mukana leikkaussaliin.

Ommelaine-pakkaukset oli teipattu siten, että leikkaussalin työntekijät näkivät vain tutkimuskoodin. Kaksi leikkaussalin työntekijää, jotka tiesivät kumpaa ommelainetta koodi tarkoittaa, valmistelivat ommelaine-pakkaukset. Kyseiset työntekijät eivät osallistuneet tiedonkeruuseen tai -kirjaamiseen. Potilaat ja heidän vanhempansa tai huoltajansa, rekrytoinnista, kirjeiden avaamisesta ja seurannasta vastaavat hoitajat, kirurgit, muut

leikkaussalihoitajat ja kaikki tutkijat olivat sokkoutettu tutkimuskoodin suhteen. Mikäli tutkimuksessa käytettävät ommelaineet eivät soveltuneet potilaalle, kirurgeilla oli mahdollisuus käyttää tutkimukseen kuulumattomia ommelaineita. Toimenpiteen jälkeen leikkaussalin työntekijät täyttivät lomakkeen, johon kirjattiin käytettiinkö leikkauksessa tutkimusommalainetta vai jotakin muuta tapaa sulkea haava. Tutkimusanalyysiin hyväksyttiin potilaat, joilla käytettiin edes osittain tutkimusprotokollan mukaisia ommelaineita.

Rekrytointivaiheessa lasten vanhemmilta tai huoltajilta kysyttiin, haluavatko he vastata haavan parantumisen seurantakyselyyn ensisijaisesti sähköpostilla vai tavanomaisella postilla. Heille kerrottiin leikkaushaavainfektion kliiniset merkit ja oireet, ja heitä kehoitettiin ottamaan välittömästi yhteyttä tutkimushoitajaan, mikäli haavan parantumisessa ilmaantuisi ongelmia. Yhteensä 1473:lle perheelle lähetettiin sähköpostilla linkki haavan parantumisen seurantakyselyyn (Webropol versio 2.0), ja 84:lle perheelle kysely lähetettiin postitse. Kyselyssä seurattiin haavan parantumista 10 ja 30 päivän kohdalla leikkauksesta. Kysely sisälsi kysymyksiä lapsen yleisvoinnista ja haavan tilanteesta. Mikäli vanhemmat vastasivat myöntävästi kysymyksiin haavan erittämisestä, avautumisesta tai kuumeesta (yli 38°C) tai vastasivat, että he olivat ottaneet yhteyttä terveydenhuollon palveluihin, tutkimushoitajalle tuli asiasta automaattisesti hälytys. Tutkimushoitaja oli yhteydessä näihin perheisiin. Mikäli perheet eivät vastanneet kyselyyn, heille lähetettiin muistutus viikon päästä. Mikäli he eivät vastanneet silloinkaan, tutkimushoitaja soitti perheille ja suoritti kyselyn puhelimitse. Mikäli haavan parantumisessa epäiltiin olevan ongelmia, potilaille järjestettiin kontrollikäynti tutkimuslääkärin vastaanotolle. Tuolloin haavasta otettiin tarvittaessa myös bakteeriviljely. Mikäli perheet halusivat käydä omalla terveysasemalla tai yksityispuolella tarkastuksessa, heiltä pyydettiin lupa saada tilata käyntitekstit näiltä käynneiltä.

2.4 Tutkimuksen kulku

Tutkimuksen kulku kuvattu liitteessä 1.

Tutkimuksessa käytettiin polyglactin 910 -, poliglecaprone 25 - ja polydioxanone-ommalaineita, jotka ovat biologisesti hajoavia. Ommelaineita käytettiin joko trikloasaanilla päällystettynä tai kyllästettynä (trikloasaaniryhmä) tai ilman trikloasaania (kontrolliryhmä). Polyglactin 910 (Vicryl plus trikloasaanilla päällystettynä ja Vicryl ilman trikloasaania) on

multifilamenttilanka, kun taas Poliglecaprone 25 (Monocryl plus triklosaanilla kyllästettynä ja Monocryl ilman triklosaania) ja polydioxanone (PDS plus triklosaanilla kyllästettynä ja PDS ilman triklosaania) ovat monofilamenttilankoja. Kaikkia kolmea lankaa oli saatavilla erilaisilla lujuuksilla ja erilaisilla sulamisnopeuksilla leikkaustyyppistä riippuen. Triklosaania sisältävien ja tavanomaisten lankojen välillä ei ollut eroa väreissä ja hajuissa, ja ne tuntuivat samanlaisilta.

2.5 Päätötapaukset

Tutkimuksen ensisijaisena päätötapauksena oli CDC:n määritelmien mukainen pinnallisen tai syvän leikkaushaavainfektion esiintyminen. Pinnallisen leikkaushaavainfektion kriteerit olivat (Horan ym. 1992, Mangram ym. 1999):

Esiintyminen 30 päivän sisällä leikkauksesta ja affisiointi vain ihoon tai subkutaanikudokseen ja vähintään yksi seuraavista:

- 1: Haavasta tulee märkäistä eritettä (viljelynäytteellä tai ilman)
- 2: Pinnalliselta haava-alueelta aseptisesti otetusta haavaerite- tai kudosisviljelystä eristetään mikrobi ja vähintään yksi seuraavista infektion oireista tai löydöksistä on todettavissa: kipu tai arkuus, paikallinen turvotus, punoitus tai kuumotus.
- 3: Kirurgi avaa haavan pinnalliselta haava-alueelta ja vähintään yksi seuraavista infektion oireista ja löydöksistä on todettavissa: kipu, arkuus, paikallinen turvotus tai kuumotus. Kriteeri kumoutuu, jos avatusta haavasta otettu bakteeriviljely on negatiivinen.
- 4: Hoitavan lääkärin diagnoosi on pinnallinen haavainfektio.

Syvän leikkaushaavan kriteerit olivat: esiintyminen 30 päivän sisällä leikkauksesta (myöhemminkin, jos haavassa oli vierasesine ja infektio vaikuttaisi liittyvän toimenpiteeseen), liittyi toimenpiteeseen ja affisioi syviä pehmytkudoksia, kuten faskioita ja lihaksia, sekä vähintään yksi seuraavista:

- 1: Haavasta tulee märkäistä eritettä syvältä haava-alueelta.
- 2: Haava avautuu spontaanisti tai kirurgi avaa haavan syvältä haava-alueelta ja vähintään yksi seuraavista infektion oireista ja löydöksistä on todettavissa: kuume, paikallinen kipu tai arkuus.

3: Todetaan uusintaleikkauksessa, kliinisessä, histopatologisessa tai radiologisessa tutkimuksessa syvän haava-alueen absessi tai muu näyttö infektiosta.

4: Hoitavan lääkärin diagnoosi on syvä haavainfektio.

Leikkaushaavat arvioitiin tutkimuspoliklinikalla, paikallisissa terveyskeskuksissa tai yksityispuolella. Märkäinen erityis hyväksyttiin haavainfektion merkiksi yksittäisenä löydöksenä ainoastaan, jos se todettiin tutkimuspoliklinikalla tai terveyskeskuksessa. Leikkaushaavainfektion alkamispäiväksi määriteltiin se päivä, jolloin perhe ensimmäisen kerran huomasi haavassa infektion merkkejä. Jos tästä ajankohdasta ei ollut tietoa, alkamispäiväksi määriteltiin se päivä, jolloin lääkäri diagnosoi leikkaushaavainfektion.

Analyyseissä verrattiin leikkaushaavojen parantumista kahden tutkimusryhmän välillä. Vertailtavia tapahtumia olivat haavan avautuminen, positiiviset patogeenisten bakteerien viljelylöydökset haavassa, antibioottikuurit, haavan vuoksi tehdyt käynnit terveydenhuollon yksiköissä, ommelaineen sulamattomuus tai hidastunut sulaminen ja vanhempien raportoimat ongelmat haavan paranemisessa.

Keräsimme myös tiedot potilaiden iästä, sukupuolesta, pitkäaikaissairauksista, ICD-10 (the International Classification of Diseases) -diagnoosikoodeista, leikkaushaavan luokittelusta CDC:n mukaan (Mangram ym. 1999), leikkaustyyppin koodeista, ASA (American Society of Anesthesiologists) -luokasta, leikkauksen kestosta sekä antibioottiprofylaksian käytöstä ja ajoituksesta.

2.6 Tilastoanalyysit

Arvioimme, että sairaalassamme leikatuista lapsipotilaista noin 6 %:lle tulee leikkaushaavainfektio. Ajattelimme, että tulos on kliinisesti merkittävä, jos triklosaania sisältävien ommelten käyttö laskee leikkausinfektioiden määrän 3 %:iin. Laskimme, että 80 % voimalla/teholla tyyppin I virhetason ollessa 5 %, tarvitsemme 750 potilasta molempiin ryhmiin. Ottaen huomioon mahdolliset protokollavirheet ja perheiden poisjäämiset, valitsimme tutkimuksemme otoskooksi 1600 potilasta.

Ensisijaisena tilastoanalyysina oli modifioitu hoitoaieanalyysi (intention-to-treat). Teimme myös protokollan mukaisen analyysin (per-protocol) potilaille, joilla ei ollut isoja protokollavirheitä. Ilmaisimme piste-estimaatit osuuksina ja osuuksien väliset erot triklosaani-

ja kontrolliryhmien välillä 95 %:n luottamusväleinen. Laskimme riskisuhteet (RR) luottamusväleinen. Piirsimme käyrät leikkaushaavainfektioiden ilmaantuvuuden riskitiheyksille molemmissa ryhmissä, ja testasimme käyrien välisiä eroja log-rank-testillä. Raportoimme kaksisuuntaiset p-arvot. Tilastoanalyysiä käytimme Stats Direct:ia (versio 2.79) ja IBM SPSS Statistics:ia (versio 22.0).

2.7 Rahoitus

Tutkimus on tutkijalähtöinen tutkimus, eikä mukana ole lääketieteellisuuden rahoitusta.

2.8 Oma osuus

Oma syventävän tutkielman osuus tutkimuksessa oli käydä läpi aineistoon kerättyjen potilaiden seurantakyselylomakkeet, sekä niiden potilaiden potilaspaperit, joilla epäiltiin leikkaushaavainfektioita ja tarkistin erikseen leikkaushaavainfektio-kriteerien mukaiset muuttujat. Keräsin ja tarkistin datan Microsoft Excel taulukkoon, josta data siirrettiin tilastoanalyysiä käytettyihin ohjelmiin. Lisäksi laadin tehdystä tutkimusartikkelista suomenkielisen version.

3. TULOKSET

2124 potilasta täytti sisäänottokriteerit, ja heidät rekrytoitiin syyskuun 2010 ja joulukuun 2014 välisenä aikana. 491 perhettä kieltäytyi tutkimuksesta, joten jäljelle jäi 1633 lasta, jotka satunnaistettiin joko triklosaaniryhmään (n=814) tai kontrolliryhmään (n=819). Taustatietojen ja leikkauksenaikaisen toiminnan suhteen potilaat olivat jakautuneet ryhmiin tasaisesti. Suurin osa leikkauksista tai haavoista luokiteltiin puhtaiksi. Kuusi lastenkirurgia tekivät kaikkiaan 1205 1557:stä leikkauksesta (77 %). Tutkimukseen osallistui yhteensä 69 eri kirurgia.

Leikkauksenjälkeinen 30 päivän seuranta onnistui 1414:sta (91 %) potilaasta. Kuudella potilaalla, joista yksi oli triklosaaniryhmässä ja viisi kontrolliryhmässä, ilmaantui leikkaushaavainfektio yli 30 päivää leikkauksen jälkeen. Heistä viisi ei täyttänyt CDC:n leikkaushaavainfektion kriteerejä, ja näin ollen heidät sisällytettiin analyysiin infektoitumattomina. Yhdellä potilaalla ilmaantui leikkaushaavainfektion oireita 71 päivää torakoplastialeikkauksen jälkeen, ja häneltä poistettiin rintakehän levytykset. Kyseinen potilas sisällytettiin analyysiin, koska hänellä täyttyi leikkausalueen vierasesineen ja leikkaushaavainfektion CDC:n mukaiset kriteerit.

Tutkimuksen yleisin protokollavirhe oli tutkittavien lankojen käyttämättä jättäminen leikkaavan kirurgin toimesta. Emme keränneet systemaattisesti tietoa siitä, miksi näin toimittiin, mutta leikkaussalihenkilökunnan mukaan yleisin syy oli sopivan langan puuttuminen.

Modifioidun hoitoaieanalyysin perusteella mikä tahansa leikkaushaavainfektio ilmaantui 20:lle 778:sta (3 %) potilaasta triklosaaniryhmässä ja 42:lle 779:stä (5 %) potilaasta kontrolliryhmässä. Yhden leikkaushaavainfektion estämiseksi triklosaanilankaa täytyi käyttää 36:lla lapsella (95 % LV 21-111). Protokollan mukaisessa analyysissä mikä tahansa leikkaushaavainfektio ilmaantui 18:lle 636:sta (3 %) potilaasta triklosaaniryhmässä ja 39:lle 651:stä (6 %) potilaasta kontrolliryhmässä. Yhdellekään potilaalle ei tullut kahta tai useampaa leikkaushaavainfektiota 30 päivän seuranta-aikana.

Yksi potilaista kuoli leikkauksen jälkeisenä päivänä epäillyn mitokondriataudin vuoksi. Sulava ommelaine ei sulanut odotusten mukaisesti 45:llä 778:sta (6 %) potilaasta triklosaaniryhmässä ja 46:lle 779:stä (6 %) potilaasta kontrolliryhmässä. Muita haittatapahtumia ei raportoitu kummassakaan ryhmässä.

Triklosaaniryhmän potilailla oli kontrolliryhmään verrattuna vähemmän tarvetta haavan revisioleikkauksille, vähemmän lääkärikäyntejä ja sairaalahoitoja sekä vähemmän antibioottikuurien tarvetta leikkaushaavainfektion hoitamiseksi. Bakteriviljelyt infektoituneen leikkaushaavan alueelta otettiin yhdeksältä triklosaaniryhmän potilaalta ja 28:lta kontrolliryhmän potilaalta. Kuudella potilaalla triklosaaniryhmässä ja 21:llä potilaalla kontrolliryhmässä kasvoi haavan bakteriviljelyssä *Staphylococcus aureus*. Kontrolliryhmässä kahden potilaan leikkaushaava-alueen bakteriviljelyssä ja yhden potilaan veriviljelyssä kasvoi *Pseudomonas aeruginosa*. Triklosaaniryhmässä yhdelläkään potilaalla ei todettu *Pseudomonas*-kasvua.

4. POHDINTA

Satunnaistetun ja kontrolloidun tutkimuksemme perusteella triklosaania sisältävät ompeleet vähentävät tehokkaasti leikkaushaavainfektioita, ja teho vaikuttaisi olevan parhaimmillaan syvissä leikkaushaavainfektioissa. Tutkimuksemme tulokset tukevat aikuisaineistossa tehtyjen meta-analyysien tuloksia (Edmiston ym. 2013, Wang ym. 2013, Daoud ym. 2014, Diener ym. 2014, Apisarnthanarak ym. 2015, Guo ym. 2016).

Triklosaani on laajakirjainen antiseptinen aine, joka on kehitetty yli 40 vuotta sitten (Cooney 2010). In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että triklosaanilla on tehoa useita bakteeripatogeeniä vastaan (Edmiston ym. 2006, Ming ym. 2008). Ensimmäisen triklosaania sisältävän langan (Vicryl Plus 2002) lisensoinnin jälkeen on tehty 12 satunnaistettua ja kontrolloitua kaksoissokkotutkimusta (Deliaert ym. 2008, Mingmalairak ym. 2009, Galal ja El-Hindawy 2011, Williams ym. 2011, Isik ym. 2012, Turtiainen ym. 2012, Justinger ym. 2013, Nakamura ym. 2013, Thimour-Bergström ym. 2013, Diener ym. 2014, Ruiz-Tovar ym. 2015, Steingrimsson ym. 2015) sekä useita havainnoivia tutkimuksia triklosaanin vaikuttavuudesta leikkaushaavainfektioiden ilmaantumiseen. Kolmessa näistä aikuisaineistossa tehdyissä satunnaistetuissa tutkimuksissa on havaittu triklosaanin olevan tehokas leikkaushaavainfektioiden vähentämisessä (Galal ja El-Hindawy 2011, Justinger ym. 2013, Ruiz-Tovar ym. 2015). Sveitsissä tehdyssä yhden keskuksen tutkimuksessa 856:n leikkauspotilaan vatsanpeitteiden sulkeminen triklosaaniompeleella vähensi leikkaushaavainfektioita 11 %:sta 6 %:iin (Justinger ym. 2013). Egyptissä tehdyssä monikeskustutkimuksessa 450:lle potilaalle tehtyjen leikkausten jälkeiset haavainfektiot laskivat triklosaaniompeletta käytettäessä 15 %:sta 7 %:iin (Galal ja El-Hindawy 2011). Triklosaanin teho leikkaushaavainfektioiden vähenemisessä on raportoitu myös pienessä 101:n potilaan tutkimuksessa, jossa potilailla oli fekaalinen peritoniitti (Ruiz-Tovar ym. 2015). Eräässä tutkimuksessa kolorektaali- ja jalan vaskulaarisissa toimenpiteissä käytettävän triklosaanin teho leikkaushaavainfektioiden vähenemisessä oli kliinisesti merkittävä, mutta ero triklosaani- ja kontrolliryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä (Nakamura ym. 2013). Toisaalta PROUD-tutkimuksessa, jossa verrattiin vatsanpeitteiden sulkemista triklosaania sisältävällä ja tavanomaisella ompeleella, havaittiin runsaasti haavainfektioita sekä triklosaaniryhmässä (87/587, 15 %) että kontrolliryhmässä (96/598, 16 %) (Diener ym. 2014).

Suurimmassa osassa aiemmista satunnaistetuista tutkimuksista on selvitetty triklosaanin tehoa ainoastaan yhdessä leikkaustyyppissä. Lisäksi tutkimuksissa on käytetty joko monofilamentti- tai multifilamenttilankoja. Koska atraumaattinen ja sujuva kirurginen tekniikka on tärkeää sekä hyvän kirurgisen lopputuloksen että leikkaushaavainfektioiden vähenemisen kannalta, annoimme tutkimuksessamme kirurgeille vapauden valita ommellangan kolmesta eri tutkimuksessa käytettävästä ompeleesta. Kaikkia ompeleita oli saatavana sekä triklosaania sisältävänä, että ilman triklosaania riippuen potilaan ryhmästä. Lisäksi kirurgeilla oli mahdollisuus käyttää myös muita ommelaineita, mikäli he kokivat sen tarpeelliseksi.

Aiempien satunnaistettujen tutkimusten tulokset ovat olleet ristiriitaisia, minkä vuoksi kattavaa arviota olemassa olevasta tutkimusnäytöstä on selvitetty seitsemässä meta-analyysissä (Chang ym. 2012, Edmiston ym. 2013, Wang ym. 2013, Daoud ym. 2014, Diener ym. 2014, Apisarntharak ym. 2015, Guo ym. 2016). Kuuden meta-analyysin lopputulema oli, että triklosoania sisältävät ompeleet saattavat vähentää leikkaushaavainfektioiden riskiä aikuisilla (Edmiston ym. 2013, Wang ym. 2013, Daoud ym. 2014, Diener ym. 2014, Apisarntharak ym. 2015, Guo ym. 2016). Analyysissä oli pieniä eroja sisäänottokriteereissä ja menetelmissä. Analyysien kelpoisuus riippuu analysoitavien tutkimusten menetelmien laadusta, ja analyysit ovat täten alttiita monille virheille. Julkaisuharhaa ei havaittu yhdessäkään analyysissä, kun sitä arvioitiin visuaalisesti suppilokuviolla tai Eggerin testillä.

Leikkaushaavainfektioiden esiintyvyys Oulun yliopistollisen sairaalan lastenkirurgian potilasaineistossa oli pieni, 5 %, ja siitä huolimatta triklosoania sisältävien ompeleiden käyttö vähensi leikkaushaavainfektioiden esiintymistä 52 %:lla. Tutkimuksemme vahvuuksia ovat satunnaistettu, kontrolloitu ja kaksoissokkoutettu tutkimusasetelma, suuri otoskoko ja eri leikkaustyyppien ja tekniikoiden määrä, mikä kokonaisuutena tuottaa luotettavampaa tutkimusnäyttöä kuin usean pienen tutkimuksen yhdistämisellä tehty meta-analyysi. Meta-analyysien ja ison PROUD-tutkimuksen perusteella ainoastaan yhden keskuksen tutkimukset ovat osoittaneet triklosoanin olevan tehokas leikkaushaavainfektioiden ehkäisyssä verrattuna tavanomaisiin ompeleisiin (Diener ym. 2014). Triklosoanin suhteen positiivisia löydöksiä on havaittu myös yhdessä monikeskustutkimuksessa (Galal ja El-Hindawy 2011).

Tutkimukssamme oli mukana vain yksi keskus, mutta suuri otoskoko, suuri määrä erilaisia leikkauksia ja 69 tutkimukseen osallistuvaa kirurgia ovat tutkimuksemme etuja. Lisäksi pidämme merkittävänä sitä, että triklosoania sisältävät ompeleet olivat tehokkaita leikkaushaavainfektioiden ehkäisyssä monenlaisissa leikkauksissa, joita suorittivat useat erilaista ja eritasoista kokemusta omaavat kirurgit. Tutkimuksen luotettavuuden varmistamiseksi kiinnitimme erityishuomiota sokkoutukseen tutkimuksen jokaisessa vaiheessa. Potilaat ja heidän perheensä, leikkaussalin henkilökunta, rekrytoinnista ja seurannasta vastaavat tutkimushoitajat, vastemuuttujia arvioivat hoitajat ja lääkärit sekä tiedonkeruuseen ja analysointiin osallistuneet tutkijat eivät tienneet, mitä ommelainetta leikkauksessa oli käytetty. Tutkimuspotilaat olivat pääsääntöisesti aiemmin terveitä lapsia, ja leikkaukset olivat useimmiten lyhyitä ja puhtaita, eikä niissä ollut leikkaushaavainfektioita lisääviä riskitekijöitä. Näin ollen tulokset eivät välttämättä ole suoraan yleistettävissä

aikuispotilaisiin, joilla voi olla leikkaushaavainfektioiden riskitekijöitä, eikä myöskään kontaminoituihin leikkauksiin. Tutkimuksemme heikkous on se, että kaikista leikkaushaavainfektioepäilyistä ei otettu bakteeriviljelyä eikä valokuvaakuvia, sillä osa haavainfektioepäilyistä hoidettiin paikallisissa terveyskeskuksissa tutkimusklinikan sijaan.

Triklosaanin toksisuutta pidetään yleisesti alhaisena (Jones ym. 2000), mutta lisääntynyt kotitalouskäyttö on herättänyt huolen triklosaanin mahdollisesta toksisuudesta ihmisille. Havainnoivissa tutkimuksissa on raportoitu yhteys triklosaanialtistuksen ja poikkeavien kilpirauhasarvojen (Koeppel ym. 2013), painoindeksin ja vyötärön ympärysmittan välillä (Lankester ym. 2013, Li ym. 2015). Norjalaisilla lapsilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että triklosaani assosioitui inhaloitavien aineiden aiheuttamiin allergisiin tuntemuksiin, kausiallergiaan ja allergia- ja heinänuhadiagnooseihin (Clayton ym. 2011, Bertelsen ym. 2013). USA:ssa tehdyissä tutkimuksissa on raportoitu väestön virtsan triklosaanipitoisuuksien vähentyneen viimeisen kymmenen vuoden aikana (Han ym. 2016). Triklosaanin epäillyn toksisuuden vuoksi sekä mahdollisten resistenttien bakteerikantojen kehittymisen estämiseksi triklosaanin käyttö tulisi rajoittaa ainoastaan lääketieteellisiin toimenpiteisiin, joista on riittävä tutkimusnäyttö (Leaper ym. 2011).

Leikkaushaavainfektiot aiheuttavat runsaasti sekä sairastuvuutta että kuolleisuutta kirurgisten toimenpiteiden jälkeen, ja kustannusarvioanalyysit suosittavat triklosaania sisältävien ommelaineiden käyttöä (Fleck ym. 2007, Singh ym. 2014). Tutkimuksemme osoittaa, että jopa pienen leikkaushaavainfektoriskin asetelmassa, jossa muut haavainfektioita ehkäisevät toimet ovat jo käytössä, triklosaania sisältävät ompelleet ehkäisivät tehokkaasti leikkaushaavainfektioiden ilmaantuvuutta lapsilla.

5. LÄHDELUETTELO

- 1 Haessler S, Connelly NR, Kanter G, et al. A surgical site infection cluster: the process and outcome of an investigation—the impact of an alcohol-based surgical antiseptics product and human behavior. *Anesth Analg* 2010; **110**: 1044–48.
- 2 Diener MK, Knebel P, Kieser M, et al. Effectiveness of triclosan-coated PDS Plus versus uncoated PDS II sutures for prevention of surgical site infection after abdominal wall closure: the randomised controlled PROUD trial. *Lancet* 2014; **384**: 142–52.
- 3 Thimour-Bergstrom L, Roman-Emanuel C, Schersten H, Friberg O, Gudbjartsson T, Jeppsson A. Triclosan-coated sutures reduce surgical site infection after open vein harvesting in coronary artery bypass grafting patients: a randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; **44**: 931–38.
- 4 Rozzelle CJ, Leonardo J, Li V. Antimicrobial suture wound closure for cerebrospinal fluid shunt surgery: a prospective, double-blinded, randomized controlled trial. *J Neurosurg Pediatr* 2008; **2**: 111–17.
- 5 Schaff zin JK, Harte L, Marquette S, et al. Surgical site infection reduction by the solutions for patient safety hospital engagement network. *Pediatrics* 2015; **136**: e1353–60.
- 6 Khoshbin A, Lysenko M, Law P, Wright JG. Outcomes of infection following pediatric spinal fusion. *Can J Surg* 2015; **58**: 107–13.
- 7 Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; **32**: 101–14.
- 8 Mingmalairak C. Antimicrobial sutures: new strategy in surgical site infections. In: Méndez-Vilas A, ed. Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances. Formatex, 2011: 313–23.
- 9 Gomez-Alonso A, Garcia-Criado FJ, Parreno-Manchado FC, et al. Study of the efficacy of coated VICRYL plus antibacterial suture (coated polyglactin 910 suture with triclosan) in two animal models of general surgery. *J Infect* 2007; **54**: 82–88.
- 10 Uff CR, Scott AD, Pockley AG, Phillips RK. Influence of soluble suture factors on in vitro macrophage function. *Biomaterials* 1995; **16**: 355–60.
- 11 Galal I, El-Hindawy K. Impact of using triclosan-antibacterial sutures on incidence of surgical site infection. *Am J Surg* 2011; **202**: 133–38.
- 12 Justinger C, Slotta JE, Ningel S, Graber S, Kollmar O, Schilling MK. Surgical-site infection after abdominal wall closure with triclosan-impregnated polydioxanone sutures: results of a randomized clinical pathway facilitated trial (NCT00998907). *Surgery* 2013; **154**: 589–95.
- 13 Ruiz-Tovar J, Alonso N, Morales V, Llaveró C. Association between triclosan-coated sutures for abdominal wall closure and incisional surgical site infection after open surgery in

patients presenting with fecal peritonitis: a randomized clinical trial. *Surg Infect (Larchmt)* 2015; **16**: 588–94.

14 Nakamura T, Kashimura N, Noji T, et al. Triclosan-coated sutures reduce the incidence of wound infections and the costs after colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Surgery* 2013; **153**: 576–83.

15 Deliaert AE, Van den Kerckhove E, Tuinder S, et al. The effect of triclosan-coated sutures in wound healing. A double-blind randomized prospective pilot study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; **62**: 771–73.

16 Mingmalairak C, Ungbhakorn P, Paocharoen V. Efficacy of antimicrobial coating suture coated Polyglactin 910 with triclosan (Vicryl Plus) compared with Polyglactin 910 (Vicryl) in reduced surgical site infection of appendicitis, double-blind randomized control trial, preliminary safety report. *J Med Assoc Thai* 2009; **92**: 6.

17 Williams N, Sweetland H, Goyal S, et al. Randomized trial of antimicrobial-coated sutures to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. *Surg Infect* 2011; **12**: 469–74.

18 Isik I, Selimen D, Senay S, et al. Efficiency of antibacterial suture material in cardiac surgery: a double-blind randomized prospective study. *Heart Surg Forum* 2012; **15**: E40–45.

19 Turtiainen J, Saimanen ET, Makinen K, et al. Effect of triclosan-coated sutures on the incidence of surgical wound infection after lower limb revascularization surgery: a randomized controlled trial. *World J Surg* 2012; **36**: 2528–34.

20 Steingrimsson S, Thimour-Bergström L, Roman-Emanuel C, et al. Triclosan-coated sutures and sternal wound infections: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; **34**: 2331–38.

21 Edmiston CE Jr, Daoud FC, Leaper D. Is there an evidence-based argument for embracing an antimicrobial (triclosan)-coated suture technology to reduce the risk for surgical-site infections? a meta-analysis. *Surgery* 2013; **154**: 89–100.

22 Wang ZX, Jiang CP, Cao Y, Ding YT. Systematic review and meta-analysis of triclosan coated sutures for the prevention of surgical-site infection. *Br J Surg* 2013; **100**: 465–73.

23 Daoud FC, Edmiston CE Jr, Leaper D. Meta-analysis of prevention of surgical site infections following incision closure with triclosan-coated sutures: robustness to new evidence. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; **15**: 165–81.

24 Apisarnthanarak A, Singh N, Bandong AN, Madriaga G. Triclosan-coated sutures reduce the risk of surgical site infections: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; **36**: 169–79.

25 Guo J, Pan LH, Li YX, et al. Efficacy of triclosan-coated sutures for reducing risk of surgical site infection in adults: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Surg Res* 2016; **201**: 105–17.

- 26 Bucher BT, Guth RM, Elward AM, et al. Risk factors and outcomes of surgical site infection in children. *J Am Coll Surg* 2011; **212**: 1033–38.
- 27 Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1999; **27**: 97–132.
- 28 Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; **13**: 606–08.
- 29 Cooney CM. Triclosan comes under scrutiny. *Environ Health Perspect* 2010; **118**: A242.
- 30 Edmiston CE, Seabrook GR, Goheen MP, et al. Bacterial adherence to surgical sutures: can antibacterial-coated sutures reduce the risk of microbial contamination? *J Am Coll Surg* 2006; **203**: 481–89.
- 31 Ming X, Rothenburger S, Nichols MM. In vivo and in vitro antibacterial efficacy of PDS plus (polidioxanone with triclosan) suture. *Surg Infect (Larchmt)* 2008; **9**: 451–57.
- 32 Chang WK, Srinivasa S, Morton R, Hill AG. Triclosan-impregnated sutures to decrease surgical site infections: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg* 2012; **255**: 854–59.
- 33 Jones RD, Jampani HB, Newman JL, Lee AS. Triclosan: a review of effectiveness and safety in health care settings. *Am J Infect Control* 2000; **28**: 184–96.
- 34 Koeppel ES, Ferguson KK, Colacino JA, Meeker JD. Relationship between urinary triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007–2008. *Sci Total Environ* 2013; **445–46**: 299–305.
- 35 Lankester J, Patel C, Cullen MR, Ley C, Parsonnet J. Urinary triclosan is associated with elevated body mass index in NHANES. *PLoS One* 2013; **8**: e80057.
- 36 Li S, Zhao J, Wang G, et al. Urinary triclosan concentrations are inversely associated with body mass index and waist circumference in the US general population: experience in NHANES 2003–2010. *Int J Hyg Environ Health* 2015; **218**: 401–06.
- 37 Bertelsen RJ, Longnecker MP, Lovik M, et al. Triclosan exposure and allergic sensitization in Norwegian children. *Allergy* 2013; **68**: 84–91.
- 38 Clayton EM, Todd M, Dowd JB, Aiello AE. The impact of bisphenol A and triclosan on immune parameters in the U.S. population, NHANES 2003–2006. *Environ Health Perspect* 2011; **119**: 390–96.
- 39 Han C, Lim YH, Hong YC. Ten-year trends in urinary concentrations of triclosan and benzophenone-3 in the general U.S. population from 2003 to 2012. *Environ Pollut* 2016; **208** (Pt B): 803–10.

40 Leaper D, Assadian O, Hubner NO, et al. Antimicrobial sutures and prevention of surgical site infection: assessment of the safety of the antiseptic triclosan. *Int Wound J* 2011; **8**: 556-66.

41 Fleck T, Moidl R, Blacky A, et al. Triclosan-coated sutures for the reduction of sternal wound infections: economic considerations. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**: 232-36.

42 Singh A, Bartsch SM, Muder RR, Lee BY. An economic model: value of antimicrobial coated sutures to society, hospitals, and third-party payers in preventing abdominal surgical site infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; **35**: 1013-120.

