

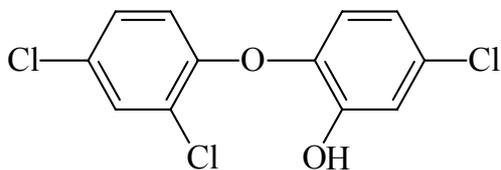
Beurteilung von Triclosan bezüglich seines Einsatzes in chirurgischem Nahtmaterial und Konsequenzen aus den Stoffeigenschaften für den medizinischen und nicht medizinischen Einsatz

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe unter Koordinierung der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH)

Mitglieder: Prof. Dr. med. A. Kramer, Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Universität Greifswald, Prof. Dr. med. O. Assadian, Klinisches Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums der Medizinischen Universität Wien, Prof. Dr. med. J.P. Guggenbichler, Klinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen/Nürnberg, Prof. Dr. med. C.-D. Heidecke, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Abt. für Allg. Chirurgie, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universität Greifswald, Prof. Dr. med. M. Jünger, Klinik für Hautkrankheiten der Universität Greifswald, Prof. Dr. med. H. Lippert, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Universität Magdeburg, Prof. Dr. rer. nat. F. Schauer, Institut für Mikrobiologie der Universität Greifswald

1 Einsatzbereiche von Triclosan

Der antimikrobielle Wirkstoff Triclosan, ein mehrfach chlorierten Hydroxydiphenylether (s. Strukturformel), wurde 1965 eingeführt.



Strukturformel von Triclosan (2,4,4'-Trichlor-2'-hydroxydiphenylether)

Obgleich dieser Wirkstoff ein breites Wirkungsspektrum aufweist, konzentrieren sich die Einsatzempfehlungen des Herstellers auf folgende drei Einsatzgebiete (Räuchle 1987): Antiseptische Seifen (0,2-0,5 bis ggf. 2%), Deodorants (0,3 %) bzw. Deosprays (0,2%) und seit etwa 30 Jahren auch alkoholbasierte Händedesinfektionsmittel und Hautantiseptika (0,2-0,5%). Ferner ist der Wirkstoff zur Konservierung (zulässige Höchstkonzentration 0,3%) zugelassen (EWG 1976, Räuchle 1987, Wallhäußer 1995, Jones et al. 2000, European Commission 2002, Aiello u. Larson 2003). In jüngerer Zeit wurde über weitere Anwendungsmöglichkeiten im klinischen Bereich wie Imprägnierung von Harnkathetern (Gaonkar et al. 2003), Peritonealdialyse-Katheter (Kim et al. 2002) und chirurgischem Nahtmaterial (Barbolt 2002, Storch et al. 2002a, Rothenburger et al. 2002, Storch et al. 2002, Storch et al. 2004) berichtet. Auf Grund der Wirksamkeit von Triclosan gegen Plasmodium

falciparum wird aktuell die Möglichkeit der Entwicklung von Antimalariamitteln untersucht (Surolia et al. 2002) und für diese Indikation die transdermale Freisetzung von “drug-in-glyce“ Formulierungen für aussichtsreich eingeschätzt (Chedzoy et al. 2002).

Seit mehreren Jahren wird Triclosan mit steigender Tendenz auch im Consumerbereich eingesetzt, z.B. in Zahnpasten, Mundspüllösungen, Haushaltreinigern, Kosmetika, Schuhen, Textilien, Polymeren (Kalyon u. Olgun 2001), Spielzeug, Aufbewahrungsbehältnissen aus Kunststoff im Haushalt (Braid u. Wale 2002) sowie anderen Kunststoffen, die in der Küche und in der Nahrungsmittelindustrie mit Lebensmitteln in Kontakt kommen. Auch in Katzenstreu, Gefrierbeuteln, Toilettenpapier, Kartons und Zeitungen wurde der Wirkstoff nachgewiesen (Kuch et al. 2003).

2 Eigenschaften von Triclosan

2.1 Antimikrobielle Wirksamkeit und Wirkungsspektrum

Die minimale mikrobiozide Konzentration (MMK) beträgt bei einer Einwirkungszeit von 10 min gegenüber *S. aureus* und *C. albicans* 25 µg/ml, gegenüber *E. coli* 500 µg/ml. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) beträgt bei einer Einwirkungszeit von 72 h gegenüber *S. aureus* 0,1 µg/ml, gegenüber *E. coli*, *Proteus spp.* und *K. pneumoniae* 0,03-0,3 µg/ml, *E. aerogenes* 1-3 µg/ml, gegenüber *E. faecalis*, *C. albicans* und *S. cerevisiae* 3-10 µg/ml (Räuchle 1987, Wallhäußer 1995). *P. aeruginosa* hat eine hohe intrinsische Resistenz mit einer MHK >1000 µg/ml (Räuchle 1987, Chuanchuen et al. 2003).

Nach einer Zusammenstellung von Rudolf und Kampf (2003) ist der Wirkstoff innerhalb von 2 min mikrobiozid wirksam gegen vegetative Bakterien einschließlich MRSA, benötigt aber > 2 min gegen VRE und Hefepilze. Filamentöse saprophytische Pilze (*T. versicolor*) werden in ihrem Wachstum in Gegenwart von 75 µg Triclosan/ml innerhalb 1 – 2 d nahezu vollständig gehemmt, jedoch nicht abgetötet (Hundt et al. 2000).

2.2 Wirkungsmechanismus

An Bakterien konnte nachgewiesen werden, dass Triclosan die Enoyl-Acylcarrierprotein-Reductase – ein Enzym der Fettsäuresynthese – hemmt (McMurry et al. 1998, 1999, Levy et al. 1999), was zur Destabilisierung der Membranen führt. Die Effektivität von Triclosan gegenüber gram-negative Bakterien und Pilze kann in Kombination mit EDTA deutlich erhöht werden (Leive 1974), da EDTA die Permeabilität der äußeren Membran erhöht. Das Fettsäure-Synthase-System (FAS Typ II) der Bakterien unterscheidet sich deutlich von dem

der Säuger, wodurch sich generell neue Angriffsmöglichkeiten zur selektiven Hemmung durch antimikrobielle Agentien ergeben (Marrakchi et al. 2002). Teilweise wurden daher neue Cephalosporin-Triclosan-Derivate synthetisiert, die nach Einwirkung von β -Lactamasen Triclosan freisetzen (Stone et al. 2004).

Die molekularen Inhibitionsmechanismen in Pilzen, Algen und Protozoen (z. B. Malaria-Erreger) sind noch unbekannt.

2.3 Resistenzentwicklung

Die Risikoabschätzung der Resistenzentwicklung begründet sich im Wesentlichen auf Laborbefunden und nicht auf epidemiologischen Daten zur Selektion und Ausbreitung von Stämmen mit Triclosanresistenz, so dass die klinische Relevanz der Laborergebnisse derzeit nicht gesichert ist.

In vitro lässt sich bei Exposition unter sub-bakterizider Konzentration eine Resistenzzunahme gegen Triclosan induzieren. Zum Beispiel waren zwei selektierte Triclosan-Mutanten von MRSA durch 4- bzw. 16fache MHK-Zunahme (1 bzw. 4 mg/l) gekennzeichnet. Vier klinische MRSA-Isolate wiesen dieselbe MHK für Triclosan auf (Brenwald u. Fraise 2003). Cookson et al. (1991) isolierten MRSA Stämme mit MHKs zwischen 2 - 4mg/l von Patienten, die mit täglichen Triclosan Körperwaschungen gepflegt wurden, wohingegen empfindliche *S. aureus* Stämme bei anderen Patienten eine durchschnittliche MHK zwischen 0,01 – 0,1 mg/l auswiesen. Die bisher beobachtete Triclosan-Resistenz bei *Staphylococcus aureus* Isolaten ist jedoch nicht an die Methicillin-Resistenz gebunden. So konnten Bamber und Neal (1999) bei fast 8% untersuchter klinischer *S. aureus* Isolate eine erhöhte Resistenz gegenüber Triclosan (MHKs > 1 mg/l) nachweisen, wobei allerdings kein Unterschied zwischen MSSA und MRSA bestand.

Filamentöse saprophytische Pilze (*T. versicolor*) können Triclosan, das innerhalb 24 h in Konzentrationen von 75 μ g/ml eine mehr als 90 %ige Wachstumshemmung verursacht, nach 48 – 72 h in wesentlich inaktivere Derivate überführen (vgl. 2.5); dabei wird die Wachstumshemmung innerhalb von 4 bis 10 d vollständig aufgehoben (Hundt et al. 2000, Hundt 2001).

Auf Grund des spezifischen Angriffspunkts von Triclosan in der Bakterienzelle, der Enoyl-[acyl-carrier protein]-Reductase (Heath u. Rock 2000) und der mit der Resistenzentwicklung gegen Antibiotika vergleichbaren Mechanismen der Resistenzentwicklung gegen Triclosan (Targetmutation, erhöhte Targetexpression, aktiver Efflux aus der Zelle, enzymatische Inaktivierung/Abbau) sind Laborbefunde zu Kreuzresistenzen zwischen Triclosan und Antibiotika nicht überraschend, d.h. die in vitro durch Triclosan induzierbare Resistenzentwicklung kann mit einer gleichzeitigen Resistenzentwicklung gegen Antibiotika einhergehen (Russel et al. 1998, Braoudaki u. Hilton 2005, Sanchez et al. 2005). So entwickelten *P. aeruginosa*-Stämme nach Exposition gegenüber Triclosan Resistenzen gegen Tetracycline, Erythromycin, Ampicillin und Ciprofloxacin (Chuanchuen et al. 2001, 2003, Randall et al. 2004). Ein durch Triclosan adaptierter *E. coli* K-12 Stamm war durch eine Kreuzresistenz gegen Chloramphenicol gekennzeichnet, während ein Triclosan adaptierter *E. coli* O55 Stamm eine Resistenz gegen Trimethoprim entwickelte (Braoudaki u. Hilton 2004). *E. coli* O157 entwickelte nach nur zwei Passagen gegen subletale Triclosankonzentrationen eine high level Resistenz gegen Triclosan mit herabgesetzter Empfindlichkeit gegen Chloramphenicol, Erythromycin, Imipenem, Tetracycline und Trimethoprim (Braoudaki u. Hilton 2004). Dagegen war bei Vertretern der Mundhöhlenflora (*Fusobacterium nucleatum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Neisseria subflava*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinomyces naeslundii*, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*, *Veillonella dispar*) im Unterschied zur „Positivkontrolle“ *Escherichia coli* ATCC 8739 unter Triclosan-Exposition nur eine bis zu zweifache Empfindlichkeitsabnahme mit unter dem Zweifachen bleibenden Resistenzanstieg gegen Chlorhexidin, Metronidazol und Tetracyclin zu beobachten, d. h. die durch Triclosan laborexperimentell induzierbare Resistenzentwicklung ist offensichtlich kein universelles Phänomen (McBain et al. 2004), sondern stammspezifisch. *E. coli* Stämme mit einem mutierten *fabI* Gen wiesen häufig eine niedere, mittlere oder erhöhte Triclosan-Resistenz (MHKs zwischen 0,2 bis 25 mg/l) auf (McMurry et al. 1998). *S. aureus fabI* Mutanten zeigten ebenfalls erhöhte MHKs (1 – 4 mg/l) gegenüber Triclosan (Brenwald u. Fraise 2003). Da ein experimentelles Antibiotikum, Diazaborine, ebenfalls über eine Wirkung auf *fabI* Gen Produkte wirkt, überrascht hier die gleichzeitige stammspezifische Diazaborine – Triclosan Resistenz nicht. Das Genprodukt von *fabI*, die Enoyl-[acyl-carrier protein]-Reductase, zeigte sich bisher als eines der wesentlichsten Wirkungsziele von Triclosan. Das zeigt sich auch durch Untersuchungen des Homolog-Gens von *fabI*, *inhA* (McMurry et al. 1999). *Mycobacterium smegmatis* Stämme mit einem mutierten *inhA* Gen sind sowohl resistent gegen Triclosan als auch gegen

Isoniazid, von dem vermutet wird, dass es ebenfalls über eine Wirkung auf *inhA* Produkte tuberkulozid wirkt (Levy 2001).

Auch die umgekehrte Frage, ob plasmid-codierte Antibiotika-Resistenzen eine Triclosan-Resistenz indizieren können, muss derzeit kontrovers beurteilt werden. Zwar konnte gezeigt werden (Cookson et al. 1991), dass bei *S. aureus* möglicherweise eine Triclosan-Resistenz gemeinsam mit einer plasmid-kodierten Mupirocin-Resistenz übertragbar ist, Suller und Russel (2000) konnten in einer in-vitro basieren Wiederholung diesen Befund jedoch nicht bestätigen.

Auf Grund von Laborbefunden wäre es denkbar, dass durch die breite Anwendung von Triclosan vor allem in der Körperpflege (z. B. in Seifen, Lotionen, Deodorantien, Zahnpasten, Mundwässern; Tan et al. 2002) Antibiotikaresistenzen selektiert werden könnten (Schweizer 2001). Aus Kompost, Wasser und im Boden konnten gegen Triclosan hochresistente Bakterien nachgewiesen werden (Meade et al 2001). Dabei bleibt allerdings offen, ob es sich um eine primäre (sog. intrinsische) oder eine sekundäre Resistenz handelt. Die Analyse zahlreicher bakterieller Umweltisolate in der Umgebung von Industrieanlagen mit Triclosan-Exposition ergab keinen Anhalt für eine Resistenzzunahme (Lear et al. 2002).

Wegen der zunehmenden Verbreitung im Consumerbereich wurde der Einfluss von Triclosan in subletalen Konzentrationen im Verlauf von 3 Monaten auf den Biofilm im Siphon und die Veränderung der Empfindlichkeit der Siphonflora gegenüber vier Bioziden und sechs Antibiotika analysiert. Durch die low-level Exposition wurde die Empfindlichkeit der untersuchten Bakterienarten nicht verändert und Triclosan wurde im Biofilm des Siphons abgebaut (McBain et al. 2003).

Bei einem Vergleich von den Händen isolierter Staphylokokken und gramnegativer Species in einer Bevölkerungsstichprobe war nach einem Jahr Benutzung bzw. Nichtbenutzung Triclosan-haltiger Seifen kein signifikanter Zusammenhang zwischen der MHK gegen Triclosan und der Antibiotikaempfindlichkeit nachweisbar; allerdings war als Trend ein Anstieg der OR von 0,65 auf 1,08 von base line und ansteigender MHK in der Benutzergruppe nach einem Jahr feststellbar. Zugleich war die MHK gegen Triclosan bei einigen der isolierten Species höher als in früheren Analysen und erreichte z. T. die

Einsatzkonzentration von 0,2 % (Aiello et al. 2004). Es bleibt offen, ob nach längerer oder höherer Exposition eine Korrelation sicherbar wird. Auch Cole et al. (2003) konnten keinen Zusammenhang zwischen der Benutzung antibakterieller Produkte im Haushalt und einer Kreuzresistenz zwischen Antibiotika und Triclosan sowie drei weiteren Bioziden nachweisen. Zu analogen Ergebnissen kam Lambert (2004) bei der Analyse von klinischen Isolaten.

Es ergibt sich folgendes Fazit: Bisher konnte weder im Krankenhausmilieu noch im Consumerbereich ein Bakterium mit einer erworbenen Triclosan-Resistenz isoliert werden (Gilbert u. Mc Bain 2002, Screenivasan u. Gaffar 2002, De Vizio u. Davies 2004) und die MHK-Werte blieben im Verlauf der letzten 10 Jahre unverändert (Goodfellow et al. 2003). Ebenso gibt es keine klinische Evidenz für eine durch Triclosan induzierte antibiotische Kreuzresistenz (Suller u. Russel 1999, Russel 2000, 2002, 2004). Damit besteht weiterhin Forschungsbedarf, um die klinische Relevanz der bisherigen Laborbefunde einordnen zu können (Suller u. Russell 2000).

2.4 Verträglichkeit

2.4.1 Akute Toxizität

Akute Toxizität: LD₅₀ (mg/kg KM) oral Maus 4500, Ratte 3700-5000, Hund 5000; LD₅₀ dermal Kaninchen 9300 (Räuchle 1987). Damit ergibt sich die Einstufung „wenig bis praktisch nicht giftig“. Die subcutane LD₅₀ beträgt für die Ratte >147000 mg/kg KM (DeSalva et al. 1989), womit sich bei dieser Applikation die Einstufung „untoxisch“ ergibt. Bei der Ratte wurden durch die Dosierungen von 625 und 2500 mg Triclosan/kg KM, einmalig oral als wässrige Lösung in Tragacanth verabreicht, im Unterschied zu Chlorhexidin (≥ 1000 mg/kg KM) keine Veränderungen der GOT und GTP sowie des Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) im Vergleich zur Kontrolle induziert. In vitro war dagegen Dosis abhängig eine Hemmung der Akkumulation von p-Aminohippurat, nicht aber von N-Methylnicotinamid in der Niere männlicher Ratten nachweisbar. Die klinische Relevanz dieses Befunds bleibt jedoch offen (Chow et al. 1977).

Hautverträglichkeit: Im Patchtest ist der reine Wirkstoff mäßig irritierend (primärer Reizindex 3,5). Die Anwendungsverdünnung wird reizlos toleriert (Räuchle 1987).

Augenreizwirkung: 1-10%ig als Suspension in Gummi arabicum passagere Hyperämie und Chemosis, nach 24 Reizung komplett abgeklungen (Räuchle 1987).

Phototoxizität: Bei Erprobung am Menschen ergab sich kein Hinweis auf phototoxische Gefährdung (Kligman u. Breit 1968).

2.4.2 Subakute Toxizität

Oral: Im 28-Tage-Test/Affe NOEL 100 mg/kg KM/d (Räuchle 1987). Bei dreiwöchiger täglicher Verabreichung einer 0,1%igen Triclosanlösung beim Hund ergaben sich keine Hinweise auf Toxizität (Schmid et al. 1994).

Dermale Hautreizwirkung: Im 28-Tage-Test/Ratte 50%ig in Gummi arabicum keine Schädigung (Räuchle 1987). Die gute Hautverträglichkeit konnte im Repeated insult patch Test in den Konzentrationen 0,25%, 1%, 2,5% und 10% in Seifen bestätigt werden (Räuchle 1987).

2.4.3 Subchronische Toxizität

Oral: Im 90-Tage-Test betrug der NOEL (mg/kg KM/d) bei oraler Applikation für Hamster 75, für Ratte 50, für Hund 12,5, für Kaninchen (Paterson 1969, Goldsmith 1983, Räuchle 1987, Schmid et al. 1994).

Dermal: Im 90-Tage-Test/Kaninchen verursachte 3% triclosan in Propylenglycol bei okklusiver Applikation 8h/d keinerlei lokale und systemische Reaktion (Räuchle 1987).

2.4.4 Chronische Toxizität, Kanzerogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität

Orale Toxizität und Kanzerogenese: Für Affen betrug der NOEL bei oraler Gabe über ein Jahr 30 mg/kg KM/d (Drake 1975). Im 2-Jahres-Test/Ratte waren bei der Dosis 250 und 750 mg/kg Futter keine Nebenwirkungen feststellbar; bei der Dosis 2200 mg/kg Futter entwickelte sich eine leichte Hypertrophie der Leber, die sich nach Applikationsende als reversibel erwies (Räuchle 1987). Die in hoher Dosis induzierbare Lebertoxizität beruht offenbar auf der in vitro in Leber-Mikrosomen der Ratte nachgewiesenen kompetitiven oder nichtkompetitiven Hemmung der 3-Methylcholanthren- und Phenobarbital-induzierbaren P450-abhängigen Monooxygenase durch Triclosan (Hanioka et al. 1996).

Im 2-Jahres-Fütterungstest/Ratte ergab sich bis zur geprüften Dosierung von 168 mg/kg/d bei männlichen bzw. 218 mg/kg/d bei weiblichen Tieren kein Hinweis auf carcinogene Potenz (Yau u. Green 1986, Räuchle 1987). Die Blutspiegel von Triclosan betrugen zwischen 26 und 27 mg/l. Eine unabhängige Bewertung dieser Studie kam zu demselben Ergebnis (Goodman 1990). Beim Hamster wurde die Unbedenklichkeit bestätigt (Chambers 1999).

Dermale Toxizität und Kanzerogenese: Die 18 monatige Applikation von 0,5 und 1% Triclosan in Aceton wurde ohne Nebenwirkungen toleriert, es ergab sich kein Anhalt für carcinogene Potenz (bei positiver Kontrolle Tumorhäufigkeit 100%) (Räuchle 1987).

Mutagenität und Reproduktionstoxizität: In vitro und tierexperimentell gibt es keinerlei Hinweise auf mutagene, embryotoxische und teratogene Wirkung (Russel u. Montgomery 1980, Gocke et al. 1981, Räuchle 1987, Henderson et al. 1988, Jones u. Wilson 1988, Morseth 1988, Denning et al. 1992, Schroder u. Daly 1992, Riach et al. 1988, Andrew et al. 2003).

2.4.5 Sensibilisierung und Photosensibilisierung

Tierexperimentell war keine Sensibilisierung und Photosensibilisierung induzierbar, ebenso nicht bei experimenteller Prüfung am Menschen (Marzulli u. Maibach 1973, Thomann u. Maurer 1975, Räuchle 1987, Wnorowski 1994). Unter Berücksichtigung der breiten Anwendung von Triclosan in Desodorantien und antiseptischen Seifen weist die in seltenen Fällen beschriebene Sensibilisierung (Roed-Petersen et al. 1975, Hindson 1975, Wahlberg 1976, Veronesi et al. 1986, Steinkjer u. Braathen 1988; Wong u. Beck 2001, Gloor et al. 2002) auf ein nur sehr geringes Sensibilisierungspotential hin, was in Übereinstimmung zu Untersuchungsergebnissen von Lachapelle und Tennstedt (1979) steht. Allerdings reagierten unter 88 Patienten mit (Photo)-Allergie auf UV-Filter in Sonnencremes 10 auch auf Triclosan (Schauder et al. 2001), während bei einer anderen Untersuchung von 103 Patienten nur drei mit einer allergischen Kontaktreaktion und keiner photoallergisch reagierte (Steinkjer u. Braathen 1988). Dabei waren zwei der Patienten auf Grund eines Ekzems langfristig mit einer Steroid-haltigen Creme mit Zusatz von 3 % Triclosan behandelt worden. In einer schwedischen Studie wurde im Standard patch Test bei 1100 Patienteneine Prävalenz für eine Kontaktallergie durch Triclosan mit etwa 0,2 % ermittelt (Wahlberg 1976).

Bei Einsatz von Triclosan in chirurgischem Nahtmaterial ist das Sensibilisierungsrisiko auf Grund der gering verfügbaren Menge von Triclosan (s. 3.1.4) noch deutlich geringer einzuschätzen. Diese Schlussfolgerung lässt sich daraus ableiten, dass durch Prüfkonzentrationen von 0,5 und 1 % Triclosan bei 902 Patienten keine Sensibilisierung nachweisbar war, während durch die 2 % Prüfkonzentration bei 2 von 1100 Patienten eine positive Reaktion induzierbar war (Steinkjer u. Braathen 1988).

2.4.6 Resorption/Elimination

Bei Versuchen an Ratte, Kaninchen und Hund war nach oraler Gabe keine organspezifische Speicherung feststellbar. Die Ausscheidung erfolgte nach Konjugation mit Glucuronsäure über die Fäzes bzw. bei Kaninchen vor allem renal. Beim Menschen steht ebenfalls die renale Elimination als Glucuronsäure- oder Sulfatkonjugat mit einer Halbwertszeit von 10 d ohne Anhalt für ein Kumulationsrisiko im Vordergrund (Räuchle 1987, Cantox 2002). Über die intakte Haut werden 10-25 % der applizierten Dosis resorbiert (Black et al. 1975).

2.4.7 Sonstige Risiken

Triclosan kann in der Umwelt nur relativ langsam abgebaut werden und ist daher in aquatischen Ökosystemen, Sedimenten und Klärschlämmen nachweisbar. Die in Oberflächengewässern erfassbaren Mengen von 50 ng/l sind allerdings – auch aufgrund einer relativ hohen Photodegradation – sehr gering (Singer et al. 2002). Die in behandelten Abwasser noch enthaltenen Reste an Triclosan können auf Süßwasseralgen-Populationen und nitrifizierende Bakterien negative Effekte haben (Wilson et al. 2003, Dokianakis et al. 2004). Triclosan, das auch als Konservierungsmittel eingesetzt wird, kann in pflanzlichen Geweben angereichert werden. So berichteten Nishina et al. (1991) von einem Nachweis von Triclosan in Grapefruit-Kernen, dessen Vorkommen dort zunächst als biogen angesehen wurde, da halogenierte Diphenylether (mit variierter Struktur) auch als Antibiotikum, gebildet von *Streptomyces candidus* (Fu u. Schmitz 1996) oder als Pilz-Wirkstoffe (Russupheline), die oft eine hohe Cytotoxizität für menschliche Zellen aufweisen (Takahashi et al. 1992, 1993), beschrieben wurden. Von Woedtke et al. (1999) konnten hingegen zeigen, dass Triclosan durch anthropogene Kontamination sekundär – zusammen mit einigen anderen Konservierungsstoffen – in die Grapefruit-Kerne gelangt und dort eine vermeintliche antimikrobielle Wirkung dieser Kerne vortäuscht.

Es besteht weiterhin die Möglichkeit der Verunreinigung von Triclosan-haltigen Produkten mit Dioxin. Für bromierte Diphenylether, die als Flammschutzmittel in elektronischen Bauteilen verwendet werden und die sich als Umweltschadstoffe in Klärschlämmen, marinen Sedimenten und Meerestieren anreichern, wurde nachgewiesen, dass bei Erhitzung die weit toxischen (bromierten) Dibenzofurane und Dibenzo-p-Dioxine bilden können (Buser 1996, Lahaniatis et al. 1989). Ähnliches dürfte für chlorierte Diphenylether wie Triclosan gelten. Triclosan, das in Abwasserproben regelmäßig nachweisbar ist, wird durch natürliches

Sonnenlicht in 80 % der Proben (abhängig vom pH-Wert und der organischen Belastung) in 2,7/2,8-Dibenzodichlor-p-Dioxin überführt; letzteres ist nach Behandlung in Kläranlagen noch vorhanden (Mezcua et al. 2004).

Für das in chirurgischem Nahtmaterial eingesetzte Triclosan wird durch ein entsprechendes Analysenzertifikat für jede Produktions-Charge die Konformität mit den in der USP-Monographie zu den für Triclosan festgelegten Grenzwerten von Nebenprodukten (z.B. Schwermetalle, Furane, Dioxine) sichergestellt. Die Entstehung von Dioxinspuren aus Triclosan bei direkter Sonneneinstrahlung ist bei mit diesem Wirkstoff ausgerüsteten chirurgischen Nahtmaterial nicht relevant, sofern das Nahtmaterial nicht der direkten Sonnenbestrahlung ausgesetzt ist.

2.5 Biologische Abbaubarkeit

Die meisten Bakterien sind nicht in der Lage, Triclosan zu inaktivieren. Generell sind Bakterien, die Diphenylether und deren Derivate effektiv abbauen können, selten (Liaw u. Srinivasan 1990, Schmidt et al. 1992). Selbst Bakterien, die verschiedene Diphenylether und deren Derivate umsetzen können, sind oftmals nicht befähigt, Triclosan abzubauen.

Obwohl beispielsweise der Bakterienstamm *Sphingomonas* SS33 auf mehrfach halogenierten Diphenylethern wie 4,4'-Dichlor- und 4,4'-Difluordiphenylether wächst sowie 2,4-Dichlordiphenylether einer Ringspaltung unterziehen kann, konnte im Falle von Triclosan weder Wachstum noch Umsatz festgestellt werden (Schmidt et al. 1993). Auch *Rhodococcus chlorophenicus*, der zahlreiche chlorierte Hydroxydiphenylether biotransformieren kann (meist O-Methylierung), war nicht in der Lage, Triclosan zu modifizieren (Valo u. Salkinoja-Salonen 1986).

Voets et al. (1976) fanden für Triclosan in einem Belebtschlamm-Modellsystem innerhalb von drei Wochen einen verhältnismäßig geringen Abbau (50 %) im Vergleich zu anderen eingesetzten antimikrobiell wirksamen Substanzen wie 2-Hydroxybiphenyl.

Triclosan sowie seine Derivate (z. B. O-methyliertes Triclosan) konnten vielfach in Flusswasser, in Sedimenten sowie in Ausläufen von Kläranlagen nachgewiesen werden (Tulp

et al. 1979, Hites u. Lopez-Avila 1979, Lopez-Avila u. Hites 1980, Miyazaki et al. 1984, Paxéus 1996).

Dennoch häufen sich in jüngster Zeit Angaben, die einen biologischen Abbau von Triclosan beschreiben. So verwies Paxéus (2004) auf relativ hohe Abbauraten (> 90 %) von Triclosan unter Normalbedingungen von Abwasserreinigungsanlagen. Bis 2 mg/l (Löslichkeitsgrenze)/Triclosan im Abwasser wird die biologische Stufe einer Kläranlage nicht nachteilig beeinflusst.

Für den Abbau von Triclosan sind Bakterienstämme, die von Natur aus tolerant und weitgehend unempfindlich gegen Triclosan sind, prädestiniert. Zu diesen toleranten Bakterien zählen Pseudomonaden, Aeromonaden, Stenotrophomonaden und Alcaligenes-Arten (McBain et al. 2003). Triclosan wird demzufolge auch für einige mikrobiologische Nährböden zur selektiven Anreicherung von Pseudomonaden (Difco) bzw. *Yersinia enterocolitica* (Oxoid) als Selektivsupplement eingesetzt.

Beträchtliche Abbauaktivitäten wurden für *Pseudomonas putida* TriRY und *Alcaligenes xylosoxidans* TR1 nachgewiesen (Meade et al. 2001). Diese Stämme wachsen auf Triclosan als einziger C-Quelle. Auch Vertreter der Gattung *Sphingomonas* können in Mischkultur mit anderen Bakterien Triclosan mineralisieren (Hay et al. 2001).

Pilze (und möglicherweise auch andere eukaryotische Zellen) spalten aromatische Ringe von Diphenylethern nach bisherigen Erkenntnissen erst nach Einführung von drei nebeneinander liegenden Hydroxylgruppen, wobei Phenoxy-Hydroxymuconsäure-Strukturen und daraus Phenoxy-Pyrone entstehen (Henning et al. 1993, Schauer et al. 1995, Hundt 2001). Im Falle von Triclosan wäre entsprechend diesen Vorstellungen allerdings die Spaltung eines aromatischen Ringes durch eukaryotische Zellen erschwert, da es beim Umsatz von Triclosan ohne vorherige Dechlorierung nicht zur Bildung eines (hypothetischen) Intermediats mit drei nebeneinander liegenden Hydroxygruppen kommen kann. Zudem sind beide Ringe des Triclosans in para-Position an den C-Atomen 4 bzw. 4' chlosubstituiert, so dass primäre Oxygenierungen, die häufig an diesen C-Atomen stattfinden, nicht möglich sind.

Obwohl nach bisherigen Vorstellungen keine Ringspaltung von Triclosan erfolgt, können durch Pilze (*Trametes versicolor*, *Pycnoporus cinnabrinus*) drei Biotransformationsprodukte gebildet werden, wobei Triclosan entweder glycosyliert, xylosyliert oder methyliert wird (Hundt et al. 2000). Durch die Konjugatbildung wird die Substanz hydrophiler und verliert fast völlig (> 95 %) ihre Cytotoxizität gegenüber Fibroblasten- oder Hefe-Zellen. Offenbar stellt die Konjugatbildung unter Ausbildung einer glykosidischen Bindung zwischen der Hydroxylgruppe des Triclosans und denen von Zuckern (Glucose, Xylose) einen effektiveren

Detoxifikationsmechanismus in pilzlichen Zellen dar. Auch Meerschweinchen entgiften Triclosan durch Konjugatbildung; durch Black et al. (1975) konnten Glucuronsäure-Derivate des Triclosans nachgewiesen werden. Ratten bilden 5 hydroxylierte Metaboliten aus Triclosan, wobei in diesem Organismus offenbar auch die Fähigkeit zur Spaltung der Substanz besteht, da 2,4-Dichlorphenol und 4-Chlorcatechol als Intermediate erfasst werden konnten (Tulp et al. 1979). Nach Ohe et al. (1994) ist auch durch humanes Cytochrom P-450 eine Spaltung von Etherbrücken möglich; dies wurde allerdings bisher nur an anderen Diphenylether-Derivaten wie 4-Hydroxy-4'-Nitrodiphenylether nachgewiesen.

Ein völlig andersartiger Detoxifizierungsmechanismus von Triclosan wurde durch Schultz (2004) nachgewiesen. Pilzliche Enzyme wie Manganperoxidase bzw. manganabhängige Peroxidase, die durch Pilze wie *Fomitiporia punctata* oder *Nematoloma frowardii* extrazellulär ausgeschieden werden, sind demnach in der Lage, Triclosan zu dimerisieren (C-C-Kopplung). Es konnten 4 verschiedene dimere Strukturen analytisch charakterisiert werden. Mittels HPLC-Analyse konnte innerhalb von 24 h eine 90 %ige Umwandlung des Triclosans (< 300 µg) in diese Dimere verzeichnet werden. Die gebildeten Produkte sind in Hefetoxizitätstests nach Singer-Bohne (1993) wesentlich weniger toxisch als die Ausgangssubstanz (Schultz 2004).

Weitere Möglichkeiten der Destruktion von Triclosan mittels chemischer und physikalischer Methoden bestehen in der Oxidation durch Manganoxide (Zhang u. Huang 2003), der elektrochemischen Inaktivierung mittels Elektroden (Wang u. Farrell 2004, Farrell et al. 2004) bzw. in der Behandlung mittels UV- bzw. Sonnenlicht (Tixier et al. 2002, Ferrer et al. 2004). Im Abwasser vorhandenes Triclosan wird unter Lichteinfluss rasch abgebaut (Halbwertszeit im Sommer 3 h) (Räuchle 1987).

Auch unter anaeroben Bedingungen ist ein Abbau bzw. eine Biotransformation von Triclosan wahrscheinlich. Unter anaeroben Bedingungen ist vor allem die Dechlorierung von mehrfach chlorierten Aromaten effektiver als unter aeroben Bedingungen.

Bei der Schlammfäulung erfolgt ein anaerober Abbau in einer Größenordnung von etwa 35 % (Räuchle 1987).

2.6 Fischtoxizität

Die LC₅₀ (48 h Verweilzeit) beträgt ~0,6 mg/l, die Schädlichkeitsgrenze liegt bei 0,4 mg/l. Damit ist Triclosan als „sehr fischgiftig“ einzustufen. Bei kürzeren Verweilzeiten werden höhere Konzentrationen toleriert, z. B. 10 mg/l bei 5 min, 5 mg/l bei 15 min und 2 mg/l bei 30 min Verweilzeit. Bei stoßweisem Anfall besteht deshalb ein vergleichsweise geringes Risiko. Die bei Lichteinfluss entstehenden Spaltprodukte von Triclosan sind deutlich weniger fischtoxisch (Räuchle 1987).

In praxi dürften im Abwasser auftretende Mengen mindestens 1-2 Zehnerpotenzen unter der LC₅₀ liegen (Räuchle 1987).

3 Nutzen-Risiko-Bewertung des Einsatzes von Triclosan

3.1 Einsatz im medizinischen Bereich

3.1.1 Wirkstoff in antiseptischen Seifen bzw. Präparaten zur hygienischen Händewaschung , alkoholbasierten Händedesinfektionsmittel und Hautantiseptika

Wenn eine Übertragung von Krankheitserregern über die Hand verhindert werden soll, ist auf Grund der hohen Sofort- und Langzeitwirkung eine hygienische Händedesinfektion mit alkoholischen Präparaten weitaus wirksamer und demzufolge das Mittel der Wahl (Kampf u. Kramer 2004). Antiseptische Seifen mit 0,1 % Triclosanzusatz sind weitaus geringer wirksam auf die transiente Hautflora als Alkohole und unterscheiden sich in ihrer Wirksamkeit nicht von gewöhnlicher Toilettenseife (Kampf u. Ostermeyer 2002, Rotter 2002). Analog ist die Situation für Seife mit 1 bzw. 2 % Triclosanzusatz gegenüber der residenten Flora (Bendig 1990, Larson et al. 1990, Babb et al. 1991,). Allerdings gibt es eine Studie, in der bei zeitlich getrennter Anwendung eines Produkts auf Basis von 60 % Propan-2-ol mit 0,5 % Chlorhexidinzusatz und nachfolgender Anwendung einer antiseptischen Seife mit 1 % Triclosan für jeweils 7 Wochen durch die antiseptische Seife die Anzahl neuer Fälle von MRSA-Kolonisation im Vergleich zum Alkohol signifikant reduziert werden konnte (Webster 1992). Der Untersuchungsumfang und das Studiendesign sind jedoch für eine valide Aussage als nicht ausreichend anzusehen.

Es war keine Studie recherchierbar, die den Nachweis der Überlegenheit eines Triclosanzusatzes zu Alkoholen belegt. Da Triclosan eine Einwirkungszeit von ≥ 2 min zur Erreichung einer mikrobioziden Wirkung benötigt, ist durch den Triclosanzusatz zu Alkoholen in praxi keine Wirkungsverbesserung zu erwarten.

Fazit: In den unter 3.1.1 genannten Produktgruppen ist der Einsatz von Triclosan als entbehrlich anzusehen.

3.1.2 Antiseptik aus dermatologischer Indikation

Für die topische Therapie der Neurodermitis erweist sich im akuten oder subakuten Stadium der Zusatz von Antiseptika zusätzlich zu entzündungshemmenden Wirkstoffen wie Kortikosteroiden als sinnvoll (Werfel et al. 2002). Der Grund hierfür ist die Kontrolle der oft übermäßigen Besiedelung der Haut bei Neurodermitis durch *S. aureus*, um die Förderung der Hautentzündung durch das Staphylokokkentoxin zu unterbinden (Werfel 2001). Für Triclosan wurde gezeigt, dass ein 3%iger Zusatz unter in-vivo Bedingungen die *S. aureus* Besiedelung eliminiert und eine klinische Besserung auch ohne Zusatz von Kortikosteroiden bewirkt (Gehring et al 1996). Als farblose Substanz ist Triclosan auch unter prophylaktischen Gesichtspunkten problemlos anwendbar, zumal die akute, subakute und chronische Toxizität gering ist (Bhagarva u. Leonard 1996) und Spättypallergien praktisch keine Rolle spielen (Perrenoud et al. 1994).

Fazit: Sofern sich bei der Anwendung von Triclosan-haltigen Cremes ein therapeutischer Erfolg abzeichnet, ist diese Anwendung als indiziert anzusehen.

3.1.3 Imprägnierung von Harnkathetern

Da als Ursache von Harnwegsinfektionen nach transurethraler Katheterisierung gramnegative Erreger mit *P. aeruginosa* an der Spitze dominieren, ist mit Triclosan auf Grund der intrinsischen Resistenz von *P. aeruginosa* das Erregerspektrum nicht ausreichend abgedeckt. Für diese Anwendung ist nanokristallines Silber als Wirkstoff der Wahl anzusehen, weil es gleichermaßen gegen grampositive und gramnegative Bakterien sowie gegen Pilze und zahlreiche Viren wirksam ist und Triclosan an Wirksamkeit übertrifft (Thurman u. Gerba 1989). Bei einer Konzentration von 0.2 µg/ml Silberionen kommt es innerhalb von 13 min zu einer Reduktion von *E. coli* um 99,9 % (Wuhrman u. Zobrist 1958). Auf einem mit 10⁹ KBE *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *C. albicans* bzw. *C. glabrata* über 4 h kontaminierten Katheter gelang nach 3 h kein Erregernachweis mehr (Guggenbichler, unpubl.).

Fazit: Zur antimikrobiellen Imprägnierung von Harnkathetern ist Triclosan kein Wirkstoff der Wahl.

3.1.4 Imprägnierung von chirurgischem Nahtmaterial

Indikation

Die Wundinfektion ist die häufigste Komplikation in der operativen Medizin. In Bereichen, die physiologischerweise eine bakterielle Kontamination aufweisen, wie Dickdarm, Gallenwege und unterer Dünndarmanteil, ist mit Nahtinsuffizienz durch Infektionen zu rechnen. Weniger als 10^5 Bakterien je 1 g Gewebe reichen in der Regel für das Entstehen einer manifesten Wundinfektion nicht aus (Elek et al. 1957). Abwehrschwäche, Fremdkörperreiz und Ischämie durch Naht können jedoch auch bei geringerer Bakterienmenge eine Wundinfektion ($< 10^3$ Bakterien) verursachen (Schmitt u. Hartig 1991). In Gegenwart von Nahtmaterial reichen bereits 10^2 Staphylokokken je g Gewebe zur Auslösung einer Wundinfektion aus (Elek et al. 1957). Da zum Beispiel bei einer Darmnaht der Faden, wenn er durch das kontaminierte Lumen gezogen wird, kontaminiert wird, kann dadurch eine Wundinfektion begünstigt werden. Das deckt sich mit der Erfahrung, dass Nähte im Dickdarmbereich auf Grund der höheren Kolonisationsdichte häufiger insuffizient werden als z. B. Nähte am Magen. Andere Aspekte wie Ort der Infektion, Virulenz, Intensität der Wundinfektion, Durchblutung und Abwehrlage beeinflussen ebenfalls die Infektionsrate.

Mit welchem Anteil Nahtmaterial primär an der Entstehung von postoperativen Wundinfektionen beteiligt ist, ist epidemiologisch nur durch den Vergleich der Infektionsrate bei Einsatz von imprägniertem mit nicht imprägniertem Nahtmaterial bei gleichzeitiger Standardisierung aller übrigen die Entstehung einer postoperativen Wundinfektion begünstigenden Faktoren verifizierbar. Vincent (2003) berichtet über eine Häufigkeit von 15 % postoperativer Wundinfektionen. Der Anteil an implantierten Fremdkörpern i. e. Nahtmaterial als primäre Ursache einer nosokomialen Wundinfektion wird allerdings als gering, ihr Beitrag zur Aufrechterhaltung einer Infektion jedoch als hoch eingeschätzt. Wenn auch aus o. g. Gründen (fehlende Studie) kein Prozentsatz angegeben werden kann. Die Infektion manifestiert sich z. B. als Eiterung, Fadengranulom bzw. Rötung an der Einstichstelle.

Antimikrobielle Wirksamkeit

In vitro: Die Wirksamkeit wurde gegenüber den häufigsten Erregern von Wundinfektionen *S. epidermidis*, *S. aureus* und MRSA geprüft (Tab. 1). Die wachstumsfreie Zone erreichte in

Tabelle 1 Isolate bei postoperativen Wundinfektionen

Species	Häufigkeit (%)					
	Hansis und Jakschik (2001)				CDC (1996)	
	Allgemein- chirurgie	Gefäß- chirurgie	Thorax- chirurgie	Unfall- chirurgie	1986-1989 (n=16.727)	1990-1996 (n=17.671)
<i>S. aureus</i>	39	37	54	57	17	20
<i>S. epidermidis</i>	20	20	24	23	12	14
<i>Enterococcus</i> spp	6	5	5	5	13	12
<i>E. coli</i>	15	14	4	2	10	8
<i>Pseudomonas</i> spp	5	5	3	3	8	8
<i>Enterobacter</i> spp.					8	7
<i>P. mirabilis</i>					4	3

vitro ein Volumen von 14,5 cm³ um die Naht für *S. epidermidis* bzw. 17,8 cm³ für *S. aureus* bzw. MRSA. Die antibakterielle Wirkung blieb bis zu 7 d in wässrigem Milieu erhalten (Rothenburger et al. 2002). Gegen *P. aeruginosa*, *S. marcescens* und *Alcaligenes* spp ist auf Grund der intrinsischen Resistenz gegen Triclosan allerdings keine Wirksamkeit zu erwarten.

In vivo: Bei Meerschweinchen wurde ohne und mit Triclosan imprägniertes Nahtmaterial (Fadenlänge 4-5 cm) subcutan dorsolateral links und rechts implantiert und mittels Katheter 5x10⁴ KBE *S. aureus* in das Gebiet eingebracht. Nach 48 h wurde das Nahtmaterial explantiert. Am nicht imprägnierten Nahtmaterial waren 10^{3,6} KBE, am imprägnierten Nahtmaterial dagegen nur 10^{1,85} KBE nachweisbar (p<0,05) (Storch et al. 2002).

Materialeigenschaften

Durch den Zusatz von Triclosan bleiben die physikalischen Eigenschaften einschließlich des Handlings unbeeinflusst (Storch et al. 2002a).

Verträglichkeit

Lokal: Die Prüfung von mit Triclosan-ausgerüstetem Nahtmaterial ergab keine Hinweise auf eine cytotoxische Wirkung in der Zellkultur, keine Pyrogenität sowie keine intrakutane und intramuskuläre Unverträglichkeit. In keinem Prüfmodell konnten Unterschiede zu dem identischen nicht mit Triclosan-imprägnierten Material gefunden werden (Barbolt 2002). Die Heilung experimenteller Wunden beim Meerschweinchen ergab keinen Unterschied zwischen nicht ausgerüstetem und Triclosan-ausgerüstetem Nahtmaterial (Storch et al. 2002)

Risikobewertung der systemischen Triclosanaufnahme durch die Nahtauflösung: Auf Grund der umfassenden toxikologischen Charakteristik des Wirkstoffs Triclosan waren nur ergänzende Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit des Nahtmaterials erforderlich. Im chronischen Test an der Ratte wurde das Nahtmaterial ohne Ausrüstung mit Triclosan lokal und systemisch gut toleriert, war nicht sensibilisierend und erwies sich nicht als mutagen und carcinogen (Ethicon 1973, Barbolt 2002).

Bei Ausrüstung des Nahtmaterials mit 150 µg Triclosan/m können von einem 5 m langen Faden bei einer 58 kg schweren Person 3 µg/kg abgegeben werden. Damit kann der Plasmaspiegel max.90 µg/l (90 ppb) erreichen. Diese Menge ist etwa 29fach niedriger als die resorbierte Menge bei Anwendung von Zahnpasta mit Triclosanzusatz (Barbolt 2002) und etwa 100fach niedriger als die bei Ganzkörperwaschung mit 1% Triclosanseife resorbierte Menge. Zur Abschätzung der Unbedenklichkeit einer Wirkstoffexposition ist es üblich, den Quotienten aus NOEL und der höchsten denkbaren Exposition (worst case) zu bilden. Ergibt sich ein Quotient von 100 oder 1000, wird das üblicherweise als unbedenklich angesehen. Der als worst case-Situation einzustufende Plasmaspiegel ist etwa 1000fach niedriger als er sich bei oraler Applikation des NOEL bei der Ratte für die Dauer von 2 Jahren ergibt (Barbolt 2002), was für die Unbedenklichkeit der einmaligen Anwendung des Nahtmaterials spricht.

Vergleicht man in grober Näherung rein rechnerisch die sich aus dem einmaligen Verzehr von 3 Scheiben Brot (etwa 120 g) bei Einsatz von Sorbinsäure (E 200) 0,2 % als Konservierungsmittel ergebende toxische Belastung durch die Sorbinsäure mit der Wirkstoffzufuhr durch die einmalige Triclosanaufnahme bei Einsatz von chirurgischem Nahtmaterial, ergibt sich folgende Relation: es werden 240 mg Sorbinsäure bzw. 0,003 mg Triclosan aufgenommen. Da die LD₅₀ von Sorbinsäure für die Ratte oral 7350 mg/kg/KM beträgt, kann man von der halben toxischen Belastung durch Sorbinsäure bei identischen Aufnahmemengen von Sorbinsäure und Triclosan ausgehen. In Anbetracht der als worst case aufnehmbaren Menge von Triclosan ergäbe sich eine etwa 40000fach geringere toxische

Belastung für die Triclosanaufnahme im Vergleich zur alimentären Aufnahme von 3 Scheiben trockenem Brot. Da z.B. Käse mit bis zu 0,1 % Sorbinsäure und Halbfettmargarine mit bis zu 0,2 % Sorbinsäure konserviert wird, kann sich die Relation noch weiter „zugunsten von Triclosan“ verschieben.

Die mit der Aufnahme von Triclosan verbundene Dioxinaufnahme beträgt etwa 0,00016 % der in den USA überwiegend alimentär aufgenommenen Dioxinmenge (119 pg/d für eine 58 kg schwere Person) (Barbolt 2002) und kann daher in der alimentären Bilanz vernachlässigt werden.

Fazit: Die Beschichtung von chirurgischem Nahtmaterial mit Triclosan ist als sinnvoll anzusehen, wobei der Einsatz speziell bei kontaminierten Wunden oder bei hohem Infektionsrisiko anzuraten ist. Die mit dem Nahtmaterial aufgenommene Menge ist toxikologisch unkritisch. Eine klinische Studie zur Effektivität im Sinne eines hohen Evidenzgrads liegt bisher nicht vor, befindet sich aber in Vorbereitung. Solange die in vitro induzierbare Resistenzentwicklung gegen Triclosan ohne klinische Relevanz ist, spricht dies nicht gegen den Einsatz dieses Antiseptikums in Nahtmaterial, zumal es sich hierbei um den punktuellen kurzfristigen Einsatz reinen Triclosans handelt.

3.2 Anwendung im Consumerbereich

3.2.1 Zahnpasta und Mundspüllösung

Prinzipiell ist bei jedem unphysiologischen antimikrobiellen Wirkstoff bei Langzeitanwendung eine Verschiebung des ökologischen Gleichgewichts in der Mundhöhle zu erwarten. Daher kann die tägliche Anwendung plaquehemmender Mittel über lange Zeiträume nicht empfohlen werden und selbst in Ländern, in denen z. B. Chlorhexidin frei verkäuflich ist, wird die tägliche Anwendung Chlorhexidin-haltiger Mundpflegemittel nur für einen begrenzten Zeitraum, in dem z.B. eine mechanische Zahnreinigung nicht ausreichend möglich ist, empfohlen (Albandar et al. 1994).

Der Einsatz von Triclosan in Zahnpasta erfolgt in erster Linie mit der Zielsetzung der Hemmung der Entwicklung einer Gingivitis und Periodontitis (Saxton 1986, Saxton u. Lane 1987, Cubells et al. 1991, Furuichi et al. 1999), wofür die antiphlogistische Wirkung von Triclosan verantwortlich gemacht wird (Coleman et al. 1993, Barkvoll u. Röllä 1994, 1995, Kjaerheim et al. 1995). Gegen den unkontrollierten Einsatz von *Triclosan* in der

Mundhöhlenhygiene spricht vor allem das einseitige Wirkungsspektrum gegen grampositive Bakterien. Bei dauerhafter Unterdrückung der physiologischen Anteile der grampositiven Mundhöhlenflora ist die Beeinträchtigung der natürlichen Kolonisationsresistenz mit den damit zu erwartenden Folgen des Erregerwechsels zu erwarten. Der Einsatz von Triclosan in Zahnpasta ist auch deshalb entbehrlich, weil mit einer Kombination der physiologischen Wirkstoffe Thiocyanat und Carbamidperhydrat gleichwertige Ergebnisse erzielbar sind (Rosin et al. 2001, 2002a). Hinzu kommt bei einem Einsatz von Triclosan in der Mundhöhle als weiteres Risiko die nicht auszuschließende Resorptionstoxizität (Moss et al. 2000, Chedgzoy et al. 2002, Wang et al. 2004). So wurde bei bukkaler Anwendung einer 0,03%igen Triclosan-Mundspüllösung ein Gesamtgehalt an Triclosan im Plasma von 74,5 – 94,2 µg/ml mit einem Konzentrationsplateau 2 d nach begonnener Anwendung erreicht. Erst 8 d nach der letzten Anwendung hatte der Plasmaspiegel wieder die base line (< 2 ng/ml) erreicht (Lin 2000).

Mundspüllösungen auf Basis von Chlorhexidin und Triclosan besitzen bei realistischer Einwirkungszeit eine höhere Gewebetoxizität für Peritonealexplantate der neonatalen Ratte als Mundspülösungen auf Basis von Aminfluorid und Zinnfluorid oder auf Basis etherischer Öle. Konzentrations- und zeitabhängig waren diese Unterschiede z. T. signifikant (p 0,01) (Lüdtke 2003). **Da sich die Prüflösungen mit Ausnahme des als Goldstandards angesehenen Chlorhexidins (Jenkins et al. 1994) in ihrer antiphlogistischen und plaquehemmenden Wirkung nicht wesentlich voneinander unterscheiden (Ciancio 2003), ist Triclosan auch für diese Anwendung als entbehrlich anzusehen.** Das zytotoxische Potential von Chlorhexidin wird auch bei Anwendung in der Mundhöhle bei Patienten in der Phase der aggressiven Krebschemotherapie deutlich (Pitten et al. 2003) , so dass auch für diesen Wirkstoff keine langfristige Anwendung (\geq 2 Wochen) in der Mundhöhle empfohlen wird (Splieth u. Kramer 2000).

Fazit: In Zahnpasta und Mundspüllösungen ist der Einsatz von Triclosan als entbehrlich anzusehen.

3.2.2 Haushaltschemikalien, Kosmetika und antimikrobielle Imprägnierung

Durch den Wirkstoff Triclosan wird ein remanenter desodorierender Effekt erzielt (Räuchle 1987). Trotzdem ist der Einsatz in Kosmetika zur Desodorierung auf Grund ihrer breiten Anwendung unter dem Gesichtspunkt des potentiellen Risikos einer Resistenzentwicklung

und der wenn auch seltenen Möglichkeit einer Kontaktsensibilisierung (Roed-Petersen et al. 1975, Hindson 1975, Wahlberg 1976) als kritisch anzusehen. Ob die sich ergebende inhalative Aufnahme toxikologisch relevant ist, ist u. W. nicht untersucht.

Der Einsatz von Triclosan in Haushaltreinigern und Gegenständen des Haushalts einschließlich zur Imprägnierung ist prinzipiell abzulehnen, weil für diese Erzeugnisse keine antimikrobielle Wirkung benötigt wird, damit aber unnötige Risiken, insbesondere die wenn auch seltene Möglichkeit der Sensibilisierung, verbunden sind. Es gibt keine Evidenz, dass sich die Umgebungskontamination im Haushalt in den letzten 20 Jahren trotz der veränderten Produktpalette mit Einführung antimikrobieller Haushaltreiniger geändert hätte (Stanwell-Smith u. Blomfield 2004). Auch unter dem Gesichtspunkt der sog. Hygienehypothese, die davon ausgeht, dass Infektionen in der frühen Kindheit einen protektiven Einfluss auf die Entwicklung allergischer Erkrankungen haben können (Strachan 1989, Cookson u. Moffatt 1997, Matricardi 1997, Matricardi et al. 2000a,b, Gibbs et al. 2004), ist die Anwendung derartiger Produkte kritisch zu sehen, obwohl diese Hypothese nicht unumstritten ist (Bodner et al. 1998, Farooqi u. Hopkin 1998, Bager et al. 2002, Gibbs et al. 2004).

Fazit: In Desodorantien ist der Einsatz von Triclosan bis zur endgültigen Klärung des potentiellen Risikos einer Resistenzentwicklung als kritisch einzuschätzen.

In Haushaltreinigern und Gegenständen des Haushalts ist Triclosan unter Berücksichtigung der Nutzen-Risiko-Relation abzulehnen.

3.2.3 Konservierung

Triclosan ist auf Grund seines Wirkungsspektrums nicht als Konservierungsmittel der Wahl anzusehen. Grundsätzlich gilt für den Einsatz chemischer Konservierungsmittel, dass konservierungsmittelfreien Abpackungen zum Einmalgebrauch bzw. Erzeugnissen, die über spezielle Verschlüsse eine Rekontamination des Produkts verhindern (Klöcker et al. 2004), aus toxikologischen und allergologischen Gründen der Vorzug zu geben ist.

Fazit: Triclosan ist auf Grund seines Wirkungsspektrums kein universell einsetzbares Konservierungsmittel.

4 Fazit

Da in vitro durch Triclosan eine Resistenzentwicklung mit Kreuzresistenz zu Antibiotika induzierbar ist, sollte der Einsatz dieses Wirkstoffs ausnahmslos auf medizinisch begründete Indikationen limitiert werden.

Aus toxikologischer Sicht gibt es für eine kurzfristige epidermale Anwendung von Triclosan aus medizinischer Indikation keine Einschränkung. Das steht in Übereinstimmung dazu, dass bei der jahrzehntelangen Anwendung von Triclosan in Desodorantien und antiseptischen Seifen keine Nebenwirkungen auffällig wurden. Im Einzelfall sollte allerdings bei vorliegender Allergie und Anwendung eines Triclosan-haltigen Produkts auch an Triclosan als Ursache der Sensibilisierung gedacht werden.

Die Beschichtung von chirurgischem Nahtmaterials mit Triclosan ist als sinnvoll anzusehen, wobei der Einsatz speziell bei kontaminierten Wunden oder bei hohem Infektionsrisiko anzuraten ist. Die mit dem Nahtmaterial aufgenommene Menge ist toxikologisch unkritisch (s. o.).

Aus präventiver Sicht ergibt sich die Schlussfolgerung, den Einsatz von Triclosan überall dort, wo er medizinisch nicht begründet ist und grundsätzlich dann, wenn nur scheinbare Konsumenteninteressen erfüllt werden sollen, zu verlassen.

Literatur

- Aiello AE, Larson E (2003) Antibacterial cleaning and hygiene products as an emerging risk factor for antibiotic resistance in the community. *Lancet Infect Dis* 2003 (8):501-506
- Aiello AE, Marshall B, Levy SB, Della-Latta P, Larson E (2004) Relationship between triclosan and susceptibilities of bacteria isolated from hands in the community. *Antimicrob Ag Chemother* 48(8): 2973-2979
- Albandar JM, Gjermo P, Preus HR (1994) Chlorhexidine use after two decades of over-the-counter availability. *J Periodontol* 65: 109-112
- Babb JR, Davies JG, Ayliffe GA (1991) A test procedure for evaluating surgical hand disinfection. *J Hosp Inf* 18: 41-49
- Bager P, Westergaard T, Rostgaard K, Hjalgrim H, Melbye M (2002) Age at childhood infections and risk of atopy. *Thorax* 57: 379-382
- Bamber AI, Neal TJ (1999) An assessment of Triclosan susceptibility in methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 41: 107-109

- Barbolt TA (2002) Chemistry and safety of triclosan, and its use as an antimicrobial coating on coated Vicryl Plus antibacterial suture (coated Polyglactin 910 suture with triclosan). *Surg Inf* 3 (suppl 1): 45-54
- Barkvoll P, Röllä G (1994) Triclosan protects the skin against dermatitis caused by sodium lauryl sulphate exposure. *J Clin Periodontol* 21: 717-719
- Barkvoll P, Röllä G (1995) Triclosan reduces the clinical symptoms of the allergic patch test reaction (APR) elicited with 1 % nickel sulphate in sensitised patients. *J Clin Periodontol* 22: 485-487
- Bendig JWA (1990) Surgical hand disinfection: Comparison of 4% chlorhexidine detergent solution and 2% triclosan detergent solution. *J. Hosp. Infect.* 15:143-148
- Bhagarva HN, Leonard PA (1996) Triclosan: applications and safety. *Am J Inf Contr* 24: 209-218
- Black JG, Howes D, Rutherford T (1975) Percutaneous absorption and metabolism of Irgasan DP300. *Toxicol* 3: 33-47
- Bodner C, Godden D, Seaton A (1998) Family size, childhood infections and atopic diseases. The Aberdeen WHEASE Group. *Thorax* 53(1): 28-32
- Braid JJ, Wale MC (2002) The antibacterial activity of triclosan-impregnated storage boxes against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus* and *Shewanella putrefaciens* in conditions simulating domestic use. *J Antimicrob Chemother* 49(1): 87-94
- Braoudaki M, Hilton AC (2004) Adaptive resistance to biocides in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157 and cross-resistance to antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 42(1): 73-78
- Braoudaki M, Hilton AC (2005) Mechanisms of resistance in *Salmonella enterica* adapted to erythromycin, benzalkonium chloride and triclosan. *Int J Antimicrob Agents* 25(1): 31-37
- Brenwald NP, Fraise AP (2003) Triclosan resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Hosp Infect* 55(2): 141-144
- Buser HR (1986) Polybrominated dibenzofurans and dibenzo-p-dioxins: Thermal reduction products of polybrominated diphenyl ether flame retardants. *Environ Sci Technol* 20: 404-408
- CANTOX US Inc. (2002) Absorption, distribution, metabolism, and excretion profile of triclosan and risk evaluation of triclosan for use in absorbable sutures

- Centers for Disease Control and Prevention (1996) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986 – April 1996, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 24: 380-388
- Chambers PR (1999) FAT 80'023/S potential tumorigenic and chronic toxicity effects in prolonged dietary administration to hamsters. (Ciba Drug Master File)
- Chedgzoy P, Winckle G, Heard CM (2002) Triclosan: release from transdermal adhesive formulations and in vitro permeation across human epidermal membranes. *Int J Pharm* 235(1-2): 229-236
- Chow AY, Hirsch GH, Buttar HS (1977) Nephrotoxic and hepatotoxic effects of triclosan and chlorhexidine in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 42(1): 1-10
- Chuanchuen R, Beinlich K, Hoang TT, Becher A, Karkhoff-Schweizer RR, Schweizer HP (2001) Cross-resistance between triclosan and antibiotics in *P. aeruginosa* is mediated by multidrug efflux pumps: exposure of a susceptible mutant strain to triclosan selects *nfxB* mutants overexpressing *MexCD-OprJ*. *Antimicrob Ag Chemother* 45: 428-432
- Chuanchuen R, Karkhoff-Schweizer RR, Schweizer HP (2003) High-level triclosan resistance in *Pseudomonas aeruginosa* is solely a result of efflux. *Am J Infect Control* 31(2):124-127
- Chuanchuen R, Narasaki CT, Schweizer HP (2002) The *MexJK* efflux pump of *Pseudomonas aeruginosa* requires *OprM* for antibiotic efflux but not for efflux of triclosan. *J Bacteriol* 184(18):5036-5044
- Ciancio S (2003) Essential oils in oral health management: a review. *J Clin Periodontol* 30 (suppl 5): 4-6
- Cole EC, Addison RM, Rubino JR, Leese KE, Dulaney PD, Newell MS, Wilkins J, Gaber DJ, Wineinger T, Criger DA (2003) Investigation of antibiotic and antibacterial agent cross-resistance in target bacteria from homes of antibacterial product users and nonusers. *J Appl Microbiol* 95(4): 664-676
- Coleman EJ, Esposito A, Affilito J, Gaffar A (1993) Triclosan prevents SLS-cytotoxicity to human gingival fibroblasts. *J Dent Res* 72 (Abstr. 1837)
- Cookson BD, Farrelly H, Stapleton P, Garvey RPJ, Price MR (1991) Transferable resistance to Triclosan in MRSA. *Lancet* 337: 1548-1549
- Cookson OC, Moffatt MF. Astma: an epidemic in the absence on infections? *Science* 1997; 275:41-42

- Cubells AB, Dalmau LB, Petrone ME, Chaknis P, Volpe AR (1991) The effect of triclosan/copolymer/fluoride dentifrice on plaque formation and gingivitis: a 6-month clinical study. *J Clin Dent* 2: 63-69
- Denning HJ, Sliwa S, Wilson GA (1992) Triclosan: effects on pregnancy and post-natal development in rats. (Ciba Drug Master File)
- De Vizio W, Davies R (2004) Rationale for the daily use of a dentifrice containing triclosan in the maintenance of oral health. *Compend Contin Educ Dent* 25(7 Suppl 1): 54-57
- DeSalva SJ, Kong BM, Lin YJ (1989) Triclosan: a safety profile. *Am J Dent* 2 (spec iss): 185-196
- Dokianakis SN, Kornaros ME, Lyberatos G (2004) On the effect of pharmaceuticals on bacterial nitrite oxidation. *Water Sci Technol* 50: 341-346
- Drake JC (1975) 1-year oral toxicity study in baboons with compound FAT 80'023/A (Ciba Drug Master File)
- Elek SD, Conen PE (1957) The virulence of *Staphylococcus pyogenes* for man: a study of problems with wound infection. *Br J Exp Pathol* 38: 573-586.
- Ethicon (1972) Biological evaluation of Polyglactin 910 Suture with and without added D&C Violet 2 for absence of carcinogenic potential – final (2 year) report. STERF 70-7202, NDA 17-472, Vol 1.10. Somerville
- European Commission, Health & Consumer Directorate-General, Directorate C – Scientific Opinions (2002) Report on Triclosan antimicrobial resistance. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out269_en.pdf
- EWG Richtlinie (1976) 76/768, Annex VI, Teil 1, Nr. 25
- Farrell J, Wang JK, LeBlanc R (2004) Electrochemical destruction of triclosan. *Pesticide Decontamination and Detoxification ACS Symposium Series* 863: 99-112
- Farooqi IS, Hopkin JM (1998) Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 53(11): 927-32
- Ferrer I, Mezcua M, Gomez MJ, Thurman EM, Aguera A, Hernando MD, Fernandez-Alba AR (2004) Liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometric analyses for the elucidation of the photodegradation products of triclosan in wastewater samples. *Rapid Commun Mass Spectrom* 18: 443-450
- Fu X, Schmitz FJ (1996) New brominated diphenyl ether from an unidentified species of *Dysidea* sponge. ¹³C NMR data for some brominated diphenyl ethers. *J. Nat. Prod.* 59: 1102-1103
- Furuichi Y, Rosling B, Volpe AR, Lindhe J (1999) The effect of a triclosan/copolymer

- dentifrice on healing after non-surgical treatment of recurrent periodontitis. *J Clin Periodontol* 26 (2): 63-66
- Gaonkar TA, Sampath LA, Modak SM (2003) Evaluation of the antimicrobial efficacy of urinary catheters impregnated with antiseptics in an in vitro urinary tract model. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24(7): 506-513
- Gehring W, Forssmann T, Jost G, Gloor M (1996) Die keimreduzierende Wirkung von Erythromycin und Triclosan bei atopischer Dermatitis. *Akt Dermatol* 22:28-31
- Gibbs S, Surridge H, Adamson R, Cohen B, Bentham G, Reading R (2004) Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: a case-control study. *Int J Epidemiol* 33(1): 199-207
- Gilbert P, McBain A (2002) Literature-based evaluation of the potential risks associated with impregnation of medical devices and implants with triclosan. *J Surg Infect (Suppl 1)*: S55-63
- Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D (1981) Mutagenicity of cosmetic ingredients licensed by the European Communities. *Mut Res* 90: 91-109
- Gloor M, Becker A, Wasik B, Kniehl E (2002) Triclosan, ein dermatologisches Lokalthapeutikum. *Hautarzt* 53: 724-729
- Goldsmith L (1983) 90-day oral toxicity study in rats with FAT 801023H (Ciba Drug Master File)
- Goodfellow G, Lee-Brotherton V, Daniels J, Roberts A, Nestmann E (2003) Antibacterial resistance and triclosan. *Soc Toxicol Ann Meeting, Salt Lake Citc, UT*
- Goodman DG (1990) Pathology Working Group report on triclosan chronic toxicity/carcinogenicity study in Sprague-Dawley rats. (Ciba Drug Master File)
- Hanioka N, Omae E, Nishimura T, Jinno H, Onodera S, Yoda R, Ando M (1996) Interaction of 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether with microsomal cytochrome P 450-dependant monocyto-genases in rat liver. *Chemosph* 3: 265-276
- Hansis M, Jakschik J (2001) Chirurgie und Orthopädie. In: Kramer A, Botzenhart K, Heeg P (Hrsg) *Krankenhausthygiene*, Urban u. Fischer, München, 456-462
- Hay AG, Dees PM, Sayler GS (2001) Growth of a bacterial consortium with triclosan. *FEMS Microbiol Ecol* 36: 105-112
- Heath RJ, Rock CO (2000) A triclosan-resistant bacterial enzyme. *Nature* 406 (6792): 145-146

- Henderson LM, Ransome SJ, Brabbs CE (1988) An assessment of the mutagenic potential of triclosan using the mouse lymphoma TK locus assay. (Ciba Drug Master File)
- Henderson LM, Produlock RJ, Haynes P (1988) Mouse micronucleus test on triclosan. (Ciba Drug Master File)
- Henning K (1993) Oxidation von Diphenylether durch die Hefe *Trichosporon beigelii*. Ernst-Moritz-Arndt-Univ Greifswald, Math-Nat Fak, Diss
- Hindson TC (1975) Irgasan DP 300 in a deodorant. *Contact Dermatitis* 1: 328
- Hites RF, Lopez-Avila V (1979) Identification of organic compounds in an industrial wastewater. *Anal. Chem.* 51: 1452A-1456A
- Hundt K (2001) Biotransformation von halogenierten Diphenylethern durch Pilze unter besonderer Berücksichtigung von *Trametes vesicolor*. Ernst-Moritz-Arndt- Univ Greifswald, Math-Nat Fak, Diss
- Hundt K, Martin D, Hammer E, Jonas U, Kindermann MK, Schauer F (2000) Transformation of triclosan by *Trametes versicolor* and *Pycnoporus cinnabarinus*. *Appl Environ Microbiol* 66: 4157-4160
- Jenkins S, Addy M, Newcombe RG (1994) Dose response of chlorhexidine against plaque and comparison with triclosan. *J Clin Periodontol* 21: 250-255
- Jones E, Wilson L (1988) Ames metabolic activation test to address the potential mutagenic effect of triclosan. (Ciba Drug Master File)
- Jones RD, Jampani HB, Newman JL, Lee AS (2000) Triclosan: a review of effectiveness and safety in health care settings. *Am J Infect Control* 28: 184-196
- Kalyon BD, Olgun U (2001) Antibacterial efficacy of triclosan-incorporated polymers. *Am J Infect Control* 29(2):124-125
- Kampf G, Kramer A (2004) Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs. *Clin Microbiol Rev* 17 (4): 863-893
- Kim CY, Kumar A, Sampath L, Sokol K, Modak S (2002) Evaluation of an antimicrobial-impregnated continuous ambulatory peritoneal dialysis catheter for infection control in rats. *Am J Kidney Dis* 39(1): 165-173
- Kjaerheim V, Barkvoll P, Waaler SM, Rølla G (1995) Triclosan inhibits histamine-induced inflammation in human skin. *J Clin Periodontol* 22: 423-426
- Kligman AM, Breit R (1968) The identification of phototoxic drugs by human assay. *J Invest Derm* 51: 90-99

- Klöcker N, Kramer A, Verse T, Sikora C, Rudolph P, Daeschlein G (2004) Antimicrobial safety of a preservative-free nasal multiple-dose drug administration system. *Eur J Pharm Biopharm* 57: 489-493
- Kuch B, Schneider C, Metzger JW (2003) Monitoring der Desinfektionsmittel Triclosan, Triclocarban und Hexachlorophen in Fließgewässern, Sedimenten, Klärschlämmen, Zu- und Abläufen von Kläranlagen. Forschungsbericht FZKA-BWPLUS, BWB 210009, <http://bwplus.fzk.de> – Publikationen - Berichte
- Lachapelle JM, Tennstedt D (1979). Low allergenicity of triclosan. Predictive testing in guinea pigs and in humans. *Dermatologica* 158(5): 379-383
- Lahaniatis ES, Bergheim W, Rainer C (1989) Hazardous halogenated substances formed during combustion processes. *Toxicol Environ Chem* 20.21: 501-506
- Lambert RJ (2004) Comparative analysis of antibiotic and antimicrobial biocide susceptibility data in clinical isolates of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* between 1989 and 2000. *J Appl Microbiol* 97(4): 699-711
- Larson EL, Butz AM, Gullette DL, Laughon BA (1990) Alcohol for surgical scrubbing? *Infect Control Hosp Epidemiol* 11: 139-143
- Lear JC, Maillard JY, Dettmar PW, Goddard PA, Russell AD (2002) Chloroxylenol- and triclosan-tolerant bacteria from industrial sources. *J Ind Microbiol Biotechnol* 29(5): 238-42
- Leive L (1974) The barrier function of the Gram-negative envelope. *Ann N.Y. Acad Sci* 235: 109-129
- Levy CE, Roujeinikova A, Sedelnikova S, Baker PJ, Stuitje AR, Slabas AR, Rice DW, Rafferty JB (1999) Molecular basis of triclosan activity. *Nature* 398: 383-384
- Levy SB (2001) Antibacterial household products: cause for concern. *Emerg Infect Dis* 7(3): 512-515
- Liaw HJ, Srinivasan VR (1990) Expression of an *Erwinia* sp. gene encoding diphenyl ether cleavage in *Escherichia coli* and an isolated *Acinetobacter* strain PE7. *Appl Environ Microbiol* 56: 686-689
- Lin YJ (2000) Buccal absorption of triclosan following topical mouthrinse application. *Am J Dent* 13(4): 215-217
- Lopez-Avila V, Hites RA (1980) Organic compounds in an industrial wastewater: their transport into sediments. *Environ Sci Technol* 14: 1382-1390

- Lüdtke C (2003) Untersuchung der Gewebetoxizität von antiseptischen und antiphlogistischen Mundspüllösungen im Explantatstest. Diss Med Fak Univ. Greifswald
- Marrakchi H, Zhang YM, Rock CO (2002) Mechanistic diversity and regulation of Type II fatty acid synthesis. *Biochem Soc Trans* 30: 1050-1055
- Marzulli FN, Maibach HI (1973) Antimicrobials: experimental contact sensitization in man. *J Soc. Cosm Chem* 24: 399-421
- Matricardi PM, Bonini S (2000a) High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy* 30: 1506-1510
- Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, Bonini S (2000b) Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 320 (7232):412-417
- McBain AJ, Bartolo RG, Catrenich CE, Charbonneau D, Ledder RG, Price BB, Gilbert P (2003) Exposure of sink drain microcosms to triclosan: population dynamics and antimicrobial susceptibility. *Appl Environ Microbiol* 69(9): 5433-5442
- McBain AJ, Ledder RG, Sreenivasan P, Gilbert P (2004) Selection for high-level resistance by chronic triclosan exposure is not universal. *J Antimicrob Chemother* 53(5): 772-777
- McMurry LM, McDermott PF, Levy SB (1999) Genetic evidence that InhA of *Mycobacterium smegmatis* is a target for triclosan. *Antimicrob Ag Chemother* 43: 711-713
- McMurry LM, Oethinger M, Levy SB (1998) Triclosan targets lipid synthesis. *Nature* 394: 531-532
- Meade MJ, Waddell RL, Callahan TM (2001) Soil bacteria *Pseudomonas putida* and *Alcaligenes xylosoxidans* subsp. *denitrificans* inactivate triclosan in liquid and solid substrates. *FEMS Microbiol Lett* 204: 45-48
- Mezcua M, Gomez MJ, Ferrer I, Aguera A, Hernando MD, Fernandez-Alba AR (2004) Evidence of 2,7/2,8-dibenzodichloro-p-dioxin as a photodegradation product of triclosan in water and wastewater samples. *Anal Chim Acta* 524: 241-247
- Miyazaki T, Yamagashi T, Matsumoto M (1984) Residues of 4-chloro-1-(2,4-dichlorophenoxy)-2-methoxybenzenes (triclosan methyl) in aquatic biota. *Bull Environ Contam Toxicol* 32: 227-232
- Morseth SL (1988) Two-generation reproduction study in rats – FAT 80'023. (Ciba Drug Master File)
- Moss T, Howes D, Williams FM (2000) Percutaneous penetration and dermal metabolism of

- triclosan (2,4 4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether). *Food Chem Toxicol* 2000 38(4):361-370
- Nishina A, Kihara H, Uchibori T, Oi T (1991) Antimicrobial substances in "DF-100" extracts of grapefruit seeds. *Bokin Bobai* 19: 401-404
- Ohe T, Mashino T, Hirobe M (1994) Novel metabolic pathway of arylethers by cytochrome P450: cleavage of the oxygen-aromatic bond accompanying ipso-substitution by the oxygen atom of the active species in cytochrome P450 models and cytochrome P450. *Arch Biochem Biophys* 310: 402-409
- Paterson RA (1969) 13-week oral toxicity study in rabbits. (Ciba Drug Master File)
- Paxéus N (1996) Organic pollutants in effluents of large wastewater treatment plants in Sweden. *Water Res.* 30: 1115-1122
- Paxéus N (2004) Removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, beta-blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment. *Water Sci Technol* 50: 253-260
- Perrenoud D, Bircher A, Hunziker T, Suter H, Bruckner-Tudermann L, Stäger J, Thürlimann W, Schmid P, Suard A, Hunziker N (1994) Frequency of sensitization to 13 preservatives in Switzerland. *Contact Dermatitis* 30: 276-279
- Randall LP, Cooles SW, Piddock LJ, Woodward MJ (2004) Effect of triclosan or a phenolic farm disinfectant on the selection of antibiotic-resistant *Salmonella enterica*. *J Antimicrob Chemother* 54(3): 621-627
- Räuchle A (1987) Triclosan. In: Kramer A, Weuffen W, Krasilnikow AP, Gröschel D, Bulka E, Rehn D (Hrsg) *Handbuch der Antiseptik*, Bd. II/3 Antibakterielle, antifungielle und antivirale Antiseptik – ausgewählte Wirkstoffe, Fischer Stuttgart, 1987, 527-546
- Riach CG, McBride D, O'Mailly ML (1988) Triclosan: assessment of genotoxicity in an unscheduled DNA synthesis assay using adult rat hepatocyte primary cultures. (Ciba Drug Master File)
- Roed-Petersen J, Auken G, Hjorth N (1975) Contact sensitivity to Irgasan DP 300. *Contact Dermatitis* 1: 293-294
- Rosin M, Kocher T, Kramer A (2001) Effects of SCN⁻/H₂O₂ combinations in dentifrices on plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol* 28: 270-276
- Rosin M, Kramer A, Bradtke D, Richter G, Kocher T (2002) The effect of a SCN⁻/H₂O₂ toothpaste compared to a commercially available triclosan-containing toothpaste on

- oral hygiene and gingival health – a 6-month home-use study. *J Clin Periodontol* 29: 1086-1091
- Rothenburger S, Spangler D, Bhende S, Burkley D (2002) In vitro antimicrobial evaluation of coated Vicryl Plus antibacterial suture (coated Polyglactin 910 with triclosan) using zone of inhibition assays. *Surg Inf* 3 (suppl 1): 79-88
- Rotter ML (2002) Hand Washing and Hand Disinfection. In: Mayhall G (ed) *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 3rd ed, Lippincott Williams u. Wilkins, Baltimore, 1727-1746
- Rudolf M, Kampf G (2003) Wirkstoffe. In: Kampf G (Hrsg) *Hände-Hygiene im Gesundheitswesen*, Springer, Berlin, 71-104
- Russell AD (2000) Do biocides select for antibiotic resistance? *J Pharm Pharmacol* 52(2): 227-233
- Russell AD (2002) Introduction of biocides into clinical practice and the impact on antibiotic-resistant bacteria. *Symp Ser Soc Appl Microbiol* (31): 121S-135S.
- Russell AD (2004) Whither triclosan? *J Antimicrob Chemother* 53(5): 693-695
- Russel AD, Maillard JY, Fuur JR (1998) Possible link between bacterial resistance and use of antibiotics and biocides. *Antimicrob Ag Chemoth* 42: 2151
- Russel LB, Montgomery CS (1980) Use of the mouse spot test to investigate the mutagenic potential of triclosan (Irgasan DP300). *Mutation Res* 29: 7-12
- Salminen WF (2002) Background information on dioxin TEFs for ETHICON. Memo from Ciba Spec Corp
- Sanchez P, Moreno E, Martinez JL (2005) The biocide triclosan selects *Stenotrophomonas maltophilia* mutants that overproduce the SmeDEF multidrug efflux pump. *Antimicrob Ag Chemother* 49(2): 781-782
- Saxton CA (1986) The effect of a dentifrice containing zinc citrate 2,4,4'-trichloro-2-hydroxydiphenylether. *J Periodontol Res* 57: 555-561
- Saxton CA, Lane RM, Van der Ouderaa FJG (1987) The effect of a dentifrice containing zinc salt and a non-cationic antimicrobial agent on plaque and gingivitis. *J Periodontol Res* 14: 144-148
- Schauder S (2001) Dermatologische Verträglichkeit von UV-Filtern, Duftstoffen und Konservierungsmitteln in Sonnenschutzpräparaten. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsch* 44: 471-479

- Schauer F, Henning K, Pscheidl H, Wittich RM, Fortnagel P, Wilkes H., Sinnwell V, Francke W (1995) Biotransformation of diphenylether by the yeast *Trichosporon beigelii* SBUG 752. *Biodegradation* 6: 173-180
- Schmid H, Dotti B, Keller B (1994) 13-week oral toxicity (feeding) study with FAT 80'023/R (TRICLOSAN) in the hamster. (Ciba Drug Master File)
- Schmidt S, Fortnagel P, Wittich RM (1993) Biodegradation and transformation of 4,4'- and 2,4-dihalodiphenyl ethers by *Sphingomonas* sp. strain SS33. *Appl Environ Microbiol* 59: 3931-3933
- Schmidt S, Wittich RM, Erdmann D, Wilkes H, Francke W, Fortnagel P (1992) Biodegradation of diphenylether and its monohalogenated derivatives by *Sphingomonas* sp. strain SS3. *Appl Environ Microbiol* 55: 2744-2750
- Schmitt W (1991) Wundinfektionen. In: Schmitt W, Hartig W (Hrsg) *Allgemeine Chirurgie*. 11. Aufl, Barth, 556 – 572
- Schroder RE, Daly IW (1992) A segment II teratology study in rats with IRGACARE MP (C-P sample no 38328). (Ciba Drug Master File)
- Schultz A (2004) Charakterisierung von extrazellulären Peroxidasen von Weißfäulepilzen der Gattungen *Fomitiporia* und *Nematoloma* und deren Bedeutung beim Abbau von Umweltschadstoffen. Ernst-Moritz-Arndt-Univ Greifswald, Math-Nat Fak, Dissertation
- Schweizer HP (2001) Triclosan: a widely used biocide and its link to antibiotics. *FEMS Microbiol Lett* 202(1): 1-7
- Singer H, Muller S, Tixier C, Pillonel L (2002) Triclosan: Occurrence and fate of a widely used biocide in the aquatic environment: Field measurements in wastewater treatment plants, surface waters, and lake sediments. *Environ Sci Technol* 36: 4998-5004
- Singer-Bohne B, Hofeneder M, Koch HP (1993) Der Hefetest: Eine Ergänzungsmethode zur Bestimmung der akuten Toxizität von Arzneistoffen und Umweltgiften. *BIOforum* 16: 244-248
- Splieth Ch, Kramer A (2000) Chlorhexidineinsatz. In: Splieth Ch (Hrsg) *Professionelle Prävention – Zahnärztliche Prophylaxe für alle Altersgruppen*. Quintessenz, Berlin, 129-138
- Sreenivasan P, Gaffar A (2002) Antiplaque biocides and bacterial resistance: a review. *J Clin Periodontol* 29(11): 965-974

- Steinkjer B, Braathen LR (1988) Contact dermatitis from triclosan (Irgasan DP 300). *Contact Dermatitis* 18(4): 243-244
- Stone GW, Zhang Q, Castillo R, Doppalapudi VR, Bueno AR, Lee JY, Li Q, Sergeeva M, Khambatta G, Georgopapadakou NH (2004) Mechanism of action of NB2001 and NB2030, novel antibacterial agents activated by beta-lactamases. *Antimicrob Ag Chemother* 48: 477-483
- Storch M, Perry LC, Davidson JM, Ward JJ (2002) A 28-day of the coated Vicryl Plus antibacterial suture (coated Polyglactin 910 suture with triclosan) on wound healing in guinea pig linear incisional skin wounds. *Surg Inf* 3 (suppl 1): 89-98
- Storch ML; Rothenburger SJ; Jacinto G (2004) Experimental efficacy study of coated VICRYL plus antibacterial suture in guinea pigs challenged with *Staphylococcus aureus*. *Surg Infect* 5(3): 281-288
- Storch M, Scalzo H, van Lue S, Jacinto G (2002a) Physical and functional comparison of coated Vicryl Plus antibacterial suture (coated Polyglactin 910 suture with triclosan) with coated Vicryl suture (coated Polyglactin 910 suture). *Surg Inf* 3 (suppl 1): 65-78
- Strachan DP (1989) Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 299 (6710): 1259-60.
- Surolia N, Ramachandra RSP, Surolia A (2002) Paradigm shifts in malaria parasite biochemistry and anti-malarial chemotherapy. *Bioessays* 24(2): 192-196
- Suller MT, Russell AD (1999) Antibiotic and biocide resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococcus. *J Hosp Inf* 43(4): 281-291
- Suller MT; Russell AD (2000) Triclosan and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 46(1): 11-18
- Takahashi A, Agatsuma T, Matsuda M, Ohta T, Nunozawa T, Endo T, Nozoe S (1992) Russuphelin A, a new cytotoxic substance from the mushroom *Russula subnigricans*. *Chem Pharm Bull* 40: 3185-3188
- Takahashi A, Agatsuma T, Ohta T, Nunozawa T, Endo T (1993) Russuphelin-B, Russuphelin-C, Russuphelin-D, Russuphelin-F, new cytotoxic substances from the mushroom *Russula subnigricans* Hongo. *Chem Pharm Bull* 41: 1726-1729
- Tan L, Nielsen NH, Young DC, Trizna Z (2002) Use of antimicrobial agents in consumer products. *Arch Dermatol* 38(8): 1082-1086
- Thomann P, Maurer T (1975) Skin sensitizing (contact allergenic) effect in guinea pigs of FAT 80023/A. (Ciba Drug Master File)
- Thurman RB, Gerba CHP (1989) The molecular mechanisms of copper and silver ion

- disinfection of bacteria and viruses. *Crit Rev Environm Contr* 18: 295–315
- Tixier C, Singer HP, Canonica S, Muller SR (2002) Phototransformation of triclosan in surface waters: A relevant elimination process for this widely used biocide – Laboratory studies, fields measurements, and modelling. *Environ Sci Technol* 36: 3482-3489
- Tulp MTM, Sundström G, Martron LBJM, Hutzinger O (1979) Metabolism of chlorodiphenyl ethers and Irgasa[®] DP 300. *Xenobiotica* 9: 65-77
- Vao R, Salkinoja-Salonen M (1986) Microbial transformation of polychlorinated phenoxy phenols. *J Gen Appl Microbiol* 32: 505-517
- Veronesi S, de Padova MP, Vanni D, Melino M (1986) Contact dermatitis to triclosan. *Contact Dermatitis* 15: 257-258
- Vincent JL (2003) Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 361: 2068–2077
- Voets JP, Pipyn P, van Lancker P, Verstraete W (1976) Degradation of microbicides under different environmental conditions. *J Appl Bacteriol* 40: 67-72
- von Woedtke T, Schluter B, Pflügel P, Lindequist U, Jülich WD (1999) Aspects of the antimicrobial efficacy of grapefruit seed extract and its relation to preservative substances contained. *Pharmazie* 54: 452-456
- Wahlberg JE (1976) Routine patch testing with Irgasan DP 300. *Contact Dermatitis* 2: 292
- Wang JK, Farrell J (2004) Electrochemical inactivation of triclosan with boron doped diamond film electrodes. *Environ Sci Technol* 38: 5232-5237
- Wang LQ, Falany CN, James MO (2004) Triclosan as a substrate and inhibitor of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate-sulfotransferase and udp-glucuronosyl transferase in human liver fractions. *Drug Metab Dispos* 32(10): 1162-1169
- Webster J (1992) Handwashing in a neonatal intensive care nursery: product acceptability and effectiveness of chlorhexidine gluconate 4 % and triclosan 1 %. *J Hosp Inf* 21: 137-141
- Werfel T (2001) Staphylococcal toxin aggravates dermatitis in neurodermatitis. *Krankenpfl J* 39(1-2): 5-7
- Werfel T, Werner A, Bieber T, Buhles N, Kapp A, Vieluf D (2002) Atopische Dermatitis. Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD), AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/027

- Wilson BA, Smith VH, Denoyelles F, Larive CK (2003) Effects of three pharmaceutical and personal care products on natural freshwater algal assemblages. *Environ Sci Technol* 37: 1713-1719
- Wnorowski G (1994) Dermal sensitization test – Buehler method for triclosan lot no. 5.2.0211.0 (Ciba Drug Master File)
- Wong CS, Beck MH (2001) Allergic contact dermatitis from triclosan in antibacterial handwashes. *Contact Dermatitis* 45(5): 307
- Wuhrman KG, Zobrist F (1958) Untersuchungen über die bakterizide Wirkung von Silber in Wasser. *Mitt eidgen Anst Wasserversorg Schweiz Hydrol* 20: 218 – 255
- Yau ET, Green JD (1986) 2-Year oral administration to rats-FAT 80'023. Final report. (Ciba Drug Master File)
- Zhang HC, Huang CH (2003) Oxidative transformation of triclosan and chlorophene by manganese oxides. *Environ Sci Technol* 37: 2421-2430