



Agencija za kvalitetu i  
akreditaciju u zdravstvu  
i socijalnoj skrbi

Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

**Utjecaj upotrebe kirurških konaca obloženih triklosanom  
na infekciju kirurškog mjesta (engl. Impact of triclosan-  
coated sutures on surgical site infection): Procjena  
zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 09/2014.**

Studeni 2014. godine



Naziv: Utjecaj upotrebe kirurških konaca obloženih triklosanom na infekciju kirurškog mjesta (engl. Impact of triclosan-coated sutures on surgical site infection): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 09/2014.

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autori: dr. sc. Mirjana Huić, dr. med., Carmen H. Kostrenčić\*, mag. pharm., Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi,

*E. mirjana.huic@aaz.hr*

(\*Carmen H. Kostrenčić, djelatnica u Službi za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije od 11. studenog 2013. - 30. lipnja 2014.)

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa.

Carmen H. Kostrenčić, mag. pharm., prije dolaska u Službu za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije radila je u farmaceutskoj industriji /unatrag pet godina u Pliva Hrvatska d.o.o (2009.-lipanj 2013.); Johnson & Johnson S.E.E. d.o.o. (2007.-2009.)/.

Agencija (Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, dr. sc. Mirjana Huić) preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik ovog dokumenta.

Dostupno na web stranici, <http://aaz.hr/hr/procjena-zdravstvenih-tehnologija/baza>

*Citirati kao:* Huić M., Carmen H. Kostrenčić. Utjecaj upotrebe kirurških konaca obloženih triklosanom na infekciju kirurškog mjesta (engl. Impact of triclosan-coated sutures on surgical site infection): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 09/2014. Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije. Zagreb, studeni 2014.

**Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi**

Planinska 13, 10000 Zagreb, Croatia

P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. [aaz@aaz.hr](mailto:aaz@aaz.hr)

## Sadržaj

<b>Sažetak</b>	4
<b>I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj</b>	7
<b>II Procjena zdravstvene tehnologije: Utjecaj upotrebe kirurških konaca obloženih triklosanom na infekciju kirurškog mjesta</b>	9
1. Uvod i metode	9
2. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	11
2.1. Kirurški zahvati	11
2.2. Podatci o kirurškom liječenju i incidenciji infekcije kirurškog mjesta u EU i SAD	12
2.3. Podatci o kirurškom liječenju i infekcijama kirurškog mjesta u Hrvatskoj	13
3. Opis zdravstvene tehnologije: Kirurški konci obloženi triklosanom	15
3.1. Kirurški konci obloženi triklosanom	15
3.2. Kirurški konci obloženi klorheksidinom	18
3.3. Podaci o primjeni kirurških konaca obloženih triklosanom u kirurškom liječenju	18
4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	20
4.1. Sustavni pregled s/bez meta-analize randomiziranih kontroliranih ispitivanja	20
4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)	24
4.3. Studije u tijeku	25
5. Troškovi i ekonomske analize	27
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	27
5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza	28
5.3. Hrvatska	29
6. Organizacijski, legalni i etički aspekti	32
6.1. Organizacijski aspekti	32
6.1.1. Smjernice i preporuke međunarodnih profesionalnih stručnih društava	32
7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije	33
8. Zaključak i preporuke	35
9. Literatura	37
<b>Dodatak I</b>	39

## Sažetak

Infekcije kirurškog mjesta (ili infekcije kirurške rane) najčešće su komplikacije u kirurškoj praksi. Procjenjuje se da oko 2-5% bolesnika razvije infekciju kirurškog mjesta nakon čistih kirurških zahvata koji ne zahvaćaju abdomen, a 20% bolesnika nakon abdominalnih zahvata.

Infekcija kirurškog mjesta je infekcija koja se javlja 30 dana nakon operacije ili do godine dana uz ugradnju protetskog materijala. Može biti: 1) površinska incizijska infekcija; 2) duboka incizijska infekcija i 3) infekcija organa/međuorganskih prostora (zahvaća organe ili međuorganske prostore). Najniža učestalost postoperativne infekcije zabilježena je u čistim kirurškim zahvatima od 1,5% (zahvati u kojima nema upale i ne dolazi do otvaranja respiratornog, probavnog ili genitourinarnog trakta), a najviša u septičkim ili „prljavim“ zahvatima kada doseže do 40%.

Uzročnici infekcije kirurškog mjesta najčešće su bakterije kojima je bolesnik koloniziran i koje su dio fiziološke flore kao *Staphylococcus aureus*, koagulaza – negativni stafilokoki, *Enterococcus spp.*, *Escherichia Coli*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter spp.*, ali mogu biti i multiplo-rezistentni bolnički patogeni, kao meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomicin-rezistentni enterokok (VRE), multirezistentni *Pseudomonas aeruginosa*, multirezistentni *Acinetobacter baumannii*, ESBL *Klebsiella pneumoniae*, ESBL *Escherichia coli*.

Prema podacima Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (European Centre for Disease prevention and Control, ECDC) za 2010. i 2011. godinu kumulativna incidencija infekcija kirurškog mjesta razlikovala se s obzirom na vrst kirurškog zahvata i anatomsko područje operativnog mjesta. Najviša zabilježena bila je za kolorektalne kirurške zahvate (9,2%), a najniža za protetske kirurške zahvate koljena (0,7%). Incidencija infekcija kirurškog mjesta kod operacija aortno-koronarnog premoštenja (engl. CABG) iznosila je 3,5%; porođaja carskim rezom 2,6%; kolecistektomije 1,4%; protetskih kirurških zahvata kuka 1% te laminektomije 0,8%.

U SAD-u prevalencijske studije pokazuju da su infekcije kirurškog mjesta najčešće hospitalne infekcije i čine 31% svih hospitalnih infekcija. Ukupna incidencija infekcije kirurškog mjesta u SAD-u iznosi 2,8%. U Hrvatskoj, prema podacima ECDC-a, prevalencija bolničkih infekcija, u razdoblju od listopada 2011. do studenog 2012., iznosila je 5,7%, a infekcije kirurškog mjesta činile su 19% svih bolničkih infekcija.

Infekcije kirurškog mjesta po učestalosti bolničkih infekcija nalaze se na trećem mjestu, nakon urinarnih infekcija i pneumonija.

Kirurški konci dijele se na resorptivne i neresorptivne s obzirom na razgradnju u organizmu; monofilamentne ili multifilamentne s obzirom na strukturu; i na prirodne ili sintetske s obzirom na porijeklo.

S ciljem smanjenja rizika infekcije kirurškog mjesta, razvijeni su kirurški konci obloženi antimikrobnim sredstvom širokog spektra djelovanja triklosanom, čija je relativna klinička učinkovitost ispitivana u randomiziranim kliničkim ispitivanjima kao i sekundarnim istraživanjima odnosno sustavnim pregledima. Na tržištu se nalaze i antibakterijski kirurški konci obloženi

klorheksidinom, ali ne nalaze se objavljena klinička ispitivanja ili kliničke studije u tijeku. U razvoju su i kiruški konci obloženi srebrom, uz dostupne rezultate samo in-vitro istraživanja.

Literaturni podatci najnovijih primarnih kliničkih i sekundarnih istraživanja i dalje su proturječni. Rezultati najnovija četiri sustavna pregleda s meta-analizom objavljena u 2013. i 2014. godini ukazuju na statistički značajno smanjenje infekcije kiruškog mjesta u bolesnika kod kojih je primijenjen kiruški konac obložen triklosanom, ali i analizu podskupina bolesnika gdje razlika nije uvijek bila statistički značajna. Navedeni sustavni pregledi s meta analizom uključuju ukupno 23 randomizirana klinička ispitivanja različitih razina kvalitete pa iako ukazuju na smjer smanjenja učestalosti infekcije kiruškog mjesta kod upotrebe triklosanom obloženih kiruških konaca, u usporedbi s neobloženim kiruškim koncima, zbog nepreciznosti rezultata dvije meta-analize uvjetovane negativnim rezultatima nekoliko studija i dalje je nejasna je klinička značajnost rezultata. Analize poskupina ukazale su na nedostatak učinka na razvoj infekcije kiruškog mjesta ukoliko se radilo o studijama bez primjene zaslijepljenosti, kiruškim ranama skupine IV, studijama koje nisu raspodijelile kiruške rane po standardnim kriterijima; kolorektalnoj, kardijalnoj kirurgiji, kirurgiji dojke, slijepog crijeva, populaciji pedijatrijskih bolesnika te studijama nejasnog ili visokog rizika otklona.

Kako bi se smanjile dvojbe, preporučuju se daljnja klinička ispitivanja visoke razine kvalitete usmjerena na specifične kiruške zahvate kako bi se smanjila heterogenost, pogotovo prilikom izrade budućih sustavnih pregleda.

Najnoviji rezultati dva velika randomizirana klinička ispitivanja koja nisu uključena u gore navedene sustavne preglede /jedno provedeno na 1224 odrasla bolesnika s elektivnom medijalnom laparotomijom, a drugo s ciljem utvrđivanja učestalosti infekcija kiruškog mjesta nakon artroplastike donjih udova (endoproteze kuka ili koljena) unutar 30 dana od operativnog zahvata na 2547 bolesnika/ nisu ukazali na statistički značajno smanjenje infekcije kiruškog mjesta prilikom uporabe triklosanom obloženih kiruških konaca u usporedbi s neobloženim kiruškim koncima. U studiji bolesnika s elektivnom medijalnom laparotomijom nije bilo statistički značajne razlike u nastanku ozbiljnih neželjenih događaja kao niti u kvaliteti života.

Autori se i dalje zalažu za dodatna velika multicentrična randomizirana kontrolirana ispitivanja, te naglašavaju neriješen problem infekcija kiruškog mjesta uzrokovan s više čimbenika. S obzirom na nedostatak kliničkog učinka, uz visoku cijenu obloženih kiruških konaca, zalažu se za preispitivanje odluke o njihovom korištenju u kiruškim zahvatima jer in vitro djelovanje nije dokazano klinički, u statistički značajnom smanjenju infekcija kiruškog mjesta.

Dostupni literaturni podatci ne ukazuju na statistički značajne razlike u nastanku ozbiljnih neželjenih događaja, a nema najnovijih podataka o mogućem razvoju bakterijske rezistencije pri primjeni triklosanom obloženih kiruških konaca. Dostupni literaturni podatci ne ukazuju na statistički značajno poboljšanje kvalitete života bolesnika kod kojih su primijenjeni kiruški konci obloženi triklosanom.

Podatci nekoliko ekonomskih analiza ukazuju na smanjenje troškova i moguću troškovnu učinkovitost pri primjeni triklosanom obloženih kirurških konaca, ali najveći nedostaci su vezani uz nemogućnost prenošenja rezultata primarne ekonomske analize u druge države zbog različitih ulaznih vrijednosti, a zbog ograničenosti samo na određene kirurške zahvate, ne mogu se poopćiti na ostale kirurške zahvate. Analizu troškovne učinkovitosti (CEA ili CUA) na nacionalnoj razini nije moguće učiniti iz objektivnih razloga (nedostatak stručnjaka, nedostatan zakonski okvir, nedostatak podataka i nedostatna financijska sredstva).

Nisu pronađene kliničke smjernice temeljene na dokazima o upotrebi triklosanom obloženih kirurških konaca u kirurškim zahvatima.

**S obzirom na daljnju proturječnost literaturnih podataka najnovijih primarnih kliničkih i sekundarnih istraživanja o relativnoj kliničkoj učinkovitosti triklosanom obloženih kirurških konaca na smanjenje infekcije kirurškog mjesta, potrebna su daljnja velika multicentrična klinička ispitivanja usmjerena na specifične kirurške zahvate kako bi se smanjila njihova heterogenost, pogotovo prilikom izrade budućih sustavnih pregleda.**

**Dostupni literaturni podatci ne ukazuju na statistički značajne razlike u nastanku ozbiljnih neželjenih događaja, a nema najnovijih podataka o mogućem razvoju bakterijske rezistencije pri primjeni triklosanom obloženih kirurških konaca. Dostupni literaturni podatci ne ukazuju na statistički značajno poboljšanje kvalitete života bolesnika kod kojih su primijenjeni kirurški konci obloženi triklosanom.**

**Ne nalaze se kliničke smjernice temeljene na dokazima o upotrebi triklosanom obloženih kirurških konaca u kirurškim zahvatima.**

**Na tržištu se nalaze i antibakterijski kirurški konci obloženi klorheksidinom, ali ne nalaze se objavljena klinička ispitivanja ili kliničke studije u tijeku. U razvoju su i kirurški konci obloženi srebrom, uz dostupne rezultate samo in-vitro istraživanja.**

# I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

## Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kirurških procedura, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni proizvod procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

2007. godine Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite (NN 107/2007., Članak 24.) definirana je uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; "Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija,..... te osigurava bazu podataka vezano uz akreditiranje, unaprjeđivanje kvalitete zdravstvene zaštite, edukaciju i procjenjivanje medicinskih tehnologija...." (<http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/329378.html>). 6. listopada 2010. donesen je Plan i program mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite kojim se utvrđuje što sve obuhvaća procjena zdravstvenih tehnologija (NN 114/2010.): uspostavu sustava za procjenu zdravstvenih tehnologija (lijekovi, medicinski proizvodi, zdravstveni postupci); određivanje pokazatelja za procjenu i uvođenje novih zdravstvenih tehnologija; davanje mišljenja Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu (u daljnjem tekstu: Agencija) u postupku provođenja javne nabave zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo;

davanje mišljenja Agencije u postupku provođenja javne nabave nove zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku javnog oglašavanja zdravstvene tehnologije koje mora biti sastavni dio oglasa o zdravstvenoj tehnologiji; davanje mišljenja Agencije Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (u daljnjem tekstu: HZZO) o zdravstvenoj tehnologiji za sve izvorne lijekove, medicinske proizvode i zdravstvene postupke za koje mišljenje Agencije zatraže povjerenstva i stručne službe HZZO (<http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx>). Navedeni je na snazi do donošenja novog Plana i programa mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite.

Od 12. studenog 2011. godine, novim Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi, NN 124/11, [http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011\\_11\\_124\\_2472.html](http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_11_124_2472.html), dodatno je definirana uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“

Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravlje na prijedlog Agencije.

U suradnji Službe za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnе Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting“ objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije, <http://aaz.hr/stranica/40/smjernice-za-procjenу-zdravstvenih-tehnologija>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.



## **II Procjena zdravstvene tehnologije: Utjecaj upotrebe kirurških konaca obloženih triklosanom na infekciju kirurškog mjesta (engl. Impact of triclosan-coated sutures on surgical site infection)**

### **1. Uvod i metode**

Klinička bolnica Dubrava, Centar za kliničku mikrobiologiju i bolničke infekcije (pročelnica prof. dr. sc. Škrilin), zatražila je procjenu zdravstvene tehnologije, utjecaja upotrebe kirurških konaca obloženih triklosanom na incidenciju kirurških infekcija, 02. listopada 2013.g.

Temeljem zamolbe KB Dubrava zaprimljene putem pošte 09. listopada 2013. godine, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije pripremila je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik. U privitku Zamolbe dostavljen je ispunjeni obrazac: „Topic Proposal Form for Technology Assessment Process and Reporting”, uz popis literature.

Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvene tehnologije pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir (nije definiran Pravilnik za procjenu zdravstvenih tehnologija, a važeći pravilnici ne definiraju ulogu HTA u procesima donošenja odluka u zdravstvenoj politici, dok neki onemogućavaju dobivanje službenih podataka), nedostatak zaposlenika u Službi i nedostatna financijska sredstva.

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, kritički su procijenjeni i nadopunjeni rezultatima studija novijeg datuma (posljednji pregled Baza podataka učinjen je 28.11.2014.): sustavnih pregleda randomiziranih kliničkih ispitivanja, randomiziranih kontroliranih ispitivanja, ekonomskih analiza uz prilagodbu na nacionalnu razinu.

U svrhu dobivanja službenih podataka potrebnih za navedenu procjenu u Republici Hrvatskoj u travnju 2014. proslijeđeno je nekoliko dopisa sa zamolbom: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED); Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (HZZO); Referentnom centru za bolničke infekcije, Kliničkom zavodu za kliničku i molekularnu mikrobiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, kao i Nositelju odobrenja u Hrvatskoj i upisa u Očevidnik medicinskih proizvoda Johnson & Johnson SE d.o.o.

### *Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)*

U javno dostupnom Očevidniku medicinskih proizvoda HALMED-a pronađeni su slijedeći resorptivni konci obloženi triklosanom: MONOCRYL PLUS ANTIBACTERIAL; PDS PLUS ANTIBAKTERIJSKI RESORPTIVNI KIRURŠKI KONAC; VICRYL PLUS tvrtke Ethicon, Johnson & Johnson International, te resorptivni konci koji nisu obloženi triklosanom: MONOCRYL, VICRYL, PDS II i ETHISORB tvrtke Ethicon, Johnson & Johnson International. Postoje li možda i drugi resorptivni konci obloženi antimikrobnom tvari, kao i drugi resorptivni konci koji nisu obloženi antimikrobnom tvari u Očevidniku medicinskih proizvoda Vaše Agencije? Ako postoje možete li navesti naziv medicinskog proizvoda, proizvođača i nositelja upisa u Očevidnik?

### *Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (HZZO)*

Kolika je cijena resorptivnih kirurških konaca obloženih triklosanom: MONOCRYL PLUS ANTIBACTERIAL; PDS PLUS ANTIBAKTERIJSKI RESORPTIVNI KIRURŠKI KONAC; VICRYL PLUS tvrtke Ethicon, Johnson & Johnson International?; Kolika je cijena resorptivnih kirurških konaca Vicryl<sup>®</sup>, Monocryl<sup>®</sup>, PDS<sup>®</sup> II?; Kolika je ukupna cijena kirurških zahvata u kojima se primjenjuje resorptivni antibakterijski kirurški konac s triklosanom, u usporedbi s istim zahvatima u kojima se primjenjuju neobloženi resorptivni kirurški konci?; U kojim bolnicama u RH se primjenjuje resorptivni antibakterijski kirurški konac s triklosanom?; Kolika je cijena liječenja komplikacije kirurškog zahvata - infekcije kirurškog mjesta?; Koliko je prosječno vrijeme hospitalizacije kirurških pacijenata?; Koliko je prosječno vrijeme hospitalizacije kirurških pacijenata s postoperativnom komplikacijom - infekcijom kirurškog mjesta?; Kolika je incidencija infekcije kirurškog mjesta u Hrvatskoj (ukoliko je dostupno)?

### *Referentnom centru za bolničke infekcije, Kliničkom zavodu za kliničku i molekularnu mikrobiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb*

Kolika je incidencija i prevalencija bolničkih infekcija u Hrvatskoj?; Koliki je udio infekcija kirurškog mjesta unutar bolničkih infekcija u Hrvatskoj?; Kolika je incidencija i prevalencija infekcije kirurškog mjesta u Hrvatskoj?; Kolika je incidencija i prevalencija infekcije kirurškog mjesta ovisno o vrsti kirurškog zahvata po anatomskim područjima? (ukoliko je dostupno); Kolika je incidencija i prevalencija infekcije kirurškog mjesta (ovisno o vrsti kirurškog zahvata po anatomskim područjima) u pojedinim bolnicama RH?

### *Nositelju odobrenja u Hrvatskoj i upisa u Očevidnik medicinskih proizvoda Johnson & Johnson SE d.o.o.*

Rješenje za upis medicinskog proizvoda u Očevidnik medicinskih proizvoda HALMED-a; Dokument s oznakom sukladnosti "CE"; opis i namjenu medicinskog proizvoda; uputu za uporabu na hrvatskom i engleskom jeziku; cijenu medicinskih proizvoda, kao i podatke o broju bolesnika liječenih navedenim medicinskim proizvodom u Hrvatskoj uz naziv bolnica gdje se navedeni medicinski proizvodi koriste, ukoliko takve posjeduju; popis europskih zemalja, kao i ostalih zemalja u kojima se medicinski proizvodi, resorptivni kirurški konci obloženi triklosanom, nalaze na tržištu; jesu li plaćeni sa strane nositelja zdravstvenih osiguranja; obim njihova korištenja u odnosu na neobložene resorptivne kirurške konce; kao i podatke o incidenciji i prevalenciji kirurških infekcija u europskim zemljama, ukoliko iste posjeduju.

## 2. Bolest u kojoj se primjenjuje navedena zdravstvena tehnologija (1-13)

### 2.1. Kirurški zahvati

Kirurške zahvate dijelimo na čiste kirurške zahvate; čiste-kontaminirane kirurške zahvate; kontaminirane zahvate; te septičke ili „prljave“ kirurške zahvate (vidjeti i Dodatak I).

Klasifikacija kirurških zahvata

#### **Čisti kirurški zahvat**

Nema upale i ne dolazi do otvaranja respiratornog, probavnog ili genitourinarnog trakta; ehnika ostaje aseptična do kraja postupka; učestalost postoperacijskih infekcija ne prelazi 1,5%

#### **Čisti-kontaminirani kirurški zahvat**

Dolazi do otvaranja respiratornog, probavnog ili genitourinarnog trakta bez značajnog istjecanja sadržaja iz organa (koloniziranih mikroorganizmima); učestalost nastanka infekcija je 7,7%

#### **Kontaminirani zahvat**

Dolazi do veće kontaminacije zbog otvaranja probavnog, bilijarnog ili genitourinarnog sustava te kod kojeg je došlo do izmjene aseptičkog postupka zbog greške ili tehničke potrebe; učestalost postoperacijskih infekcija iznosi oko 15%

#### **Septički ili „prljavi“ zahvat**

Postoji perforacija probavne cijevi ili postoji apsces; učestalost postoperacijskih infekcija do 40%

Infekcije kirurškog mjesta (kirurške rane) najčešće su komplikacije u kirurškoj praksi. Procjenjuje se da oko 2-5% bolesnika dobije infekciju kirurškog mjesta nakon čistih kirurških zahvata koji ne zahvaćaju abdomen, a 20% bolesnika nakon abdominalnih zahvata. Točan podatak vjerojatno nije poznat zbog velikog stupnja neizvješćivanja o infekcijama.

Infekcija kirurškog mjesta (ili infekcija kirurške rane) je infekcija koja se javlja 30 dana nakon operacije ili do godine dana uz ugradnju protetskog materijala. Može biti: 1) površinska incizijska infekcija; 2) duboka incizijska infekcija i 3) infekcija organa/međuorganskih prostora (zahvaća organe ili međuorganske prostore).

Klasifikacija infekcija kirurškog mjesta

Površinska incizijska infekcija

Duboka incizijska infekcija

Infekcija organa/međuorganskih prostora (zahvaća organe ili međuorganske prostore)

Ukoliko infekcija zahvaća i površinski i duboki dio incizije, tretira se kao duboka incizijska; ukoliko se infekcija organa ili organskog prostora drenira kroz inciziju tretira se kao duboka incizijska.

Najniža učestalost postoperativne infekcije zabilježena je u čistim kirurškim zahvatima od 1,5% (zahvati u kojima nema upale i ne dolazi do otvaranja respiratornog, probavnog ili genitourinarnog trakta), a najviša u septičkim ili „prljavim“ zahvatima kada doseže do 40%.

Rizični čimbenici nastanka infekcije kirurškog mjesta su *opći* (kao što je dijabetes, pretilost, pothranjenost, terapija kortikosteroidima, životna dob, nedavni kirurški zahvati, masivna transfuzija, preoperativni komorbiditet) i *lokalni* (strano tijelo, brijanje brtvicom, prethodna radioterapija, elektrokauterizacija, injekcija adrenalina).

Rizik nastanka infekcije kirurškog mjesta povezan je s komorbiditetom, vrstom kirurškog zahvata, umetanjem protetskog materijala, trajanjem kirurškog zahvata, hipotermijom, hiperglikemijom. Izvori infekcije kirurškog mjesta mogu biti endogeni (flora kože ili sluznice bolesnika), egzogeni (instrumenti, zrak u operacijskoj sali, osoblje) i hematogeni.

Uzročnici infekcije kirurškog mjesta najčešće su bakterije kojima je bolesnik koloniziran i koje su dio fiziološke flore. Najčešći uzročnici su *Staphylococcus aureus*, *Koagulaza* – negativni stafilokoki, *Enterococcus spp.*, *Escherichia Coli*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter spp.*

Rjeđe se očekuju multiplo-rezistentni bolnički patogeni, kao meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomicin-rezistentni enterokok (VRE), multirezistentni *Pseudomonas aeruginosa*, multirezistentni *Acinetobacter baumannii*, ESBL *Klebsiella pneumoniae*, ESBL *Escherichia coli*.

## **2.2. Podaci o kirurškom liječenju i incidenciji infekcije kirurškog mjesta u EU i SAD**

U svrhu prevencije i kontrole bolničkih infekcija, Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (European Centre for Disease prevention and Control, ECDC) provodi projekte kao Nadzor kontrole infekcija kroz povezanost bolnica u Europi (Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance – HELICS) te Europski nadzor potrošnje antimikrobnih lijekova (European Surveillance of Antimicrobial Consumption – ESAC). Prikupljaju se podatci na nacionalnoj, regionalnoj i međunarodnoj razini.

ECDC bilježi podatke u epidemiološkim izvješćima za period od 2009. do 2011. godine za 13 europskih zemalja o broju kirurških zahvata i incidenciji infekcije kirurškog mjesta. U 2009. godini evidentirano je 339702 kirurška zahvata (podatci 1407 bolnica), 386597 u 2010. (podatci 1427 bolnica), 424871 u 2011. (podatci 1635 bolnica).

Incidencija infekcije kirurškog mjesta praćena je prema tzv. „patient-based“ metodologiji: Surveillance of surgical site infections in European hospitals - HAI-Net SSI protocol“.

Kumulativna incidencija infekcija kirurškog mjesta razlikuje se s obzirom na vrst kirurškog zahvata i anatomsko područje operativnog mjesta. Najviša zabilježena je za kolorektalne kirurške zahvate (9,2%), a najniža za protetske kirurške zahvate koljena (0,7%), 2010. i 2011. godine.

Incidencija infekcija kirurškog mjesta kod operacija aortno-koronarnog premoštenja (engl. CABG) iznosi 3,5%; porođaja carskim rezom 2,6%; kolecistektomije 1,4%; protetskih kirurških zahvati kuka 1%; laminektomija 0,8%.

## Velika Britanija

Public Health England u izvješću „Surveillance of Surgical Site Infections in NHS Hospitals in England 2012/13“ bilježi podatke o broju kirurških zahvata i incidenciji infekcije kirurškog mjesta za razdoblje od travnja 2008. do ožujka 2013. (225 bolnica iz NHS i privatnog sektora). Zabilježeno je 549495 kirurških zahvata za 17 kirurških kategorija. Kumulativna incidencija infekcija kirurškog mjesta razlikuje se s obzirom na anatomsku kategoriju i bakterijsku kontaminaciju operativnog područja. Najveća incidencija infekcije kirurškog mjesta je u kirurškim zahvatima gastrointestinalnog sustava (10,6%), a najniža u protetskim kirurškim zahvatima kuka i koljena (0,7% odnosno 0,6%).

## SAD

American Center for Disease Control and Prevention bilježi 16 milijuna kirurških zahvata u 2010. Prevalencijske studije pokazuju da su infekcije kirurškog mjesta najčešće hospitalne infekcije i čine 31% svih hospitalnih infekcija. Ukupna incidencija infekcije kirurškog mjesta u SAD-u je 2,8%.

### 2.3. Podaci o kirurškom liječenju i infekcijama kirurškog mjesta u Hrvatskoj

Podaci o infekcijama kirurškog mjesta dostupni su kroz sustav dijagnostičko terapijskih-postupaka i epidemiološka izvješća definirana zakonskim propisima i Nacionalnom strategijom Ministarstva zdravlja RH.

Kirurško liječenje prati se kroz sustav dijagnostičko-terapijskih postupaka (DTS). DTS je klasifikacija akutnih bolničkih pacijenata u skupine koje zahtijevaju sličnu potrošnju bolničkih resursa i koje imaju sličnu osobitost. Osnova za razvrstavanje pacijenata u DTS skupine jesu šifre dijagnoza i postupaka DTS-a. Glavna dijagnoza je pojedinačno najvažniji podatak koji se koristi u svrhe DTS šifriranja, a definirana je kao „dijagnoza koja nakon analize svih dokumenata predstavlja dijagnozu koja je prouzrokovala epizodu bolničkog liječenja“.

Ispravan izbor glavne dijagnoze ima najveći učinak na razvrstavanje slučajeva. Dodatna dijagnoza je definirana kao „stanje ili problem koji je bio prisutan već u vrijeme glavne dijagnoze ili se pojavio tijekom samog liječenja u bolnici“.

Dodatne dijagnoze se interpretiraju kao stanja koja su utjecala na liječenje pacijenta tako da su prouzročila povećanu potrebu za liječenjem, dijagnostičkim pretragama i/ili njegom ili monitoriranjem. Šifriraju se svi dijagnostički i terapijski postupci izvršeni od prijama do otpusta.

Praćenje i nadzor bolničkih infekcija, tj. infekcije kirurškog mjesta, zakonska je obveza zdravstvenih ustanova. Propisana je Pravilnikom o uvjetima i načinu obavljanja mjera za sprečavanje i suzbijanje bolničkih infekcija (*Narodne novine broj 85/2012 i 129/2013*) i Nacionalnom strategijom razvoja zdravlja 2012. - 2020., [http://www.zdravlje.hr/programi\\_i\\_projekti/nacionalne\\_strategije/nacionalna\\_strategija\\_zdravstva](http://www.zdravlje.hr/programi_i_projekti/nacionalne_strategije/nacionalna_strategija_zdravstva).

Praćenje infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi odvija se prema planu kojeg donosi Bolničko povjerenstvo i Povjerenstvo pružatelja socijalne skrbi, a obuhvaća podatke o strukturi i procesu prevencije i kontrole infekcija, kao i podatke o infekcijama kao ishodu zdravstvene skrbi (učestalost i vrste infekcija, vrste pojedinih uzročnika, učestalost alertnih mikroorganizama,

rezistencija na antibiotike). Metodologija praćenja infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi treba biti u skladu s metodologijom ECDC-a, kako bi se mogle provoditi nacionalne i internacionalne usporedbe rezultata praćenja.

Prema podacima ECDC-a prevalencija bolničkih infekcija u Hrvatskoj je 5,7%, a infekcije kirurškog mjesta čine 19% svih bolničkih infekcija (objavljeni podaci za razdoblje od 16. listopada 2011. do 23. studenog 2012.).

Infekcije kirurškog mjesta po učestalosti bolničkih infekcija nalaze se na trećem mjestu, iza urinarnih infekcija i pneumonija.

### 3. Opis zdravstvene tehnologije: Kirurški konci obloženi triklosanom (1,14,15)

#### 3.1. Kirurški konci obloženi triklosanom (engl. Antibacterial Surgical Sutures coated with Triclosane)

Kirurški konci su materijal koji se koristi za rekonstrukciju tkiva, podvezivanje (ligiranje), postavljanje implantanata ili transplatanata.

Kirurške konce dijelimo na resorptivne i neresorptivne s obzirom na razgradnju u organizmu; monofilamentne ili multifilamentne s obzirom na strukturu; i na prirodne ili sintetske s obzirom na porijeklo.

Resorptivni sintetski kirurški konci razgrađuju se postepeno procesom hidrolize kroz određeni vremenski interval nakon implatacije u tkivo. U procesu razgradnje kirurški konac gubi snagu održavanja tkiva tj. vučnu čvrstoću. Minimalno vrijeme absorpcije je 40 dana, a kompletna hidroliza odvija se između 56 i 70 dana.

Kirurški konci nakon implatacije predstavljaju strano tijelo u organizmu i kao takvi izazivaju upalnu reakciju tkiva koja je najizraženija između 2. i 7. dana nakon implatacije.

U međuprostorima konaca zadržava se velik broj mikroorganizama gdje su zaštićeni od djelovanja tkivnih mehanizama i predstavljaju rizik razvoja infekcije.

S ciljem smanjenja rizika infekcije kirurškog mjesta, razvijeni su kirurški konci obloženi triklosanom, širokog antimikrobnog spektra djelovanja.

#### Republika Hrvatska

U Očevidnik medicinskih proizvoda Agencije za lijekove i medicinske proizvode, HALMED, upisani su slijedeći antibakterijski kirurški konci obloženi triklosanom:

NAZIV MEDICINSKOG PROIZVODA	DATUM RJEŠENJA	PROIZVOĐAČ	PODNOŠITELJ ZAHTJEVA	KLASA IZDANOG DOKUMENTA	KLASA RIZIKA
VICRYL® PLUS	20.08.2010.	Johnson & Johnson Company Int.	Johnson & Johnson S.E. d.o.o. Zagreb	UP/I-530-09/10-05/488	III
MONOCRYL® PLUS	9.01.2009.	Johnson & Johnson Company Int.	Johnson & Johnson S.E. d.o.o. Zagreb	UP/I-530-09/08-05/510	III
PDS® II PLUS		Johnson & Johnson Company Int.	Johnson & Johnson S.E. d.o.o. Zagreb		III

## Zemlje članice EU

Kirurški konci Vicryl Plus, Monocryl Plus i PDS II Plus nalaze se na tržištu zemalja Europske unije.

NAZIV MEDICINSKOG PROIZVODA	DATUM RJEŠENJA	PROIZVOĐAČ	No. CE	KLASA RIZIKA
VICRYL® PLUS	17.09.2004.	Johnson & Johnson Company Int.	CE 73804	III
MONOCRYL® PLUS	21.05.2007.	Johnson & Johnson Company Int.	CE 518 537	III
PDS® II PLUS	2009.	Johnson & Johnson Company Int.	CE 536533	III

### MONOCRYL® PLUS

MONOCRYL® PLUS je antibakterijski sterilni sintetički resorptivni kirurški konac. Ubraja se u grupu jednonitnih kirurških konaca. Izrađen je od kopolimera glikolida i ε-kaprolaktona. Poliglekapron 25 je neantigena i nepirogena tvar, a tijekom resorpcije izaziva samo blagu reakciju tkiva. Kirurški konac sadrži triklosan antibakterijsko sredstvo širokog spektra djelovanja do 2,360 µg/m. Kirurški konac steriliziran je plinom etilen oksidom. Isporučuje se obojan ljubičastom bojom ili nebojan.

MONOCRYL® PLUS ispunjava sve zahtjeve Europske farmakopeje za sterilni, sintetički, resorptivni, jednonitni kirurški konac (European Pharmacopoeia for Sterile Synthetic Absorbable Monofilament Sutures) i zahtjeve Farmakopeje SAD za resorptivni kirurški konac (United States Pharmacopoeia for Absorbable Surgical Sutures), uz manju iznimku povećanog promjera.

Monocryl Plus indiciran je u općim kirurškim zahvatima za meka tkiva i/ili podvezivanje. Monocryl Plus nije indiciran u kardiovaskularnim, neurološkim, oftalmološkim kirurškim zahvatima kao niti u mikrokirurgiji. MONOCRYL® PLUS koristi se za približavanje mekog tkiva i/ili ligaciju kada je indiciran resorptivni materijal. Odabir i primjena kirurškog konca ovisi o stanju bolesnika, iskustvu kirurga, kirurškoj tehnici i veličini rane.

MONOCRYL® PLUS izaziva minimalnu početnu upalnu reakciju u tkivima i na kraju se zamjenjuje uralim vlaknastim vezivnim tkivom.

Studije zona inhibicije potvrđuju da Monocryl Plus inhibira kolonizaciju kirurškog konca bakterijama Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, S. aureus otporan na meticilin, S. epidermidis otporan na meticilin, Escherichia coli i Klebsiella pneumoniae.

Monocryl Plus (obojana i nebojana inačica) ne smije se koristiti kada je potrebno opsežno približavanje tkiva pod opterećenjem.

Nebojeni kirurški konac MONOCRYL® PLUS ne smije se koristiti za zatvaranje fascijalnog tkiva. MONOCRYL® PLUS ne smije se koristiti kod bolesnika kod kojih su utvrđene alergijske reakcije na triklosan.



Sigurnost uporabe i učinkovitost kirurškog konca MONOCRYL<sup>®</sup> PLUS nije potvrđena u sljedećim kirurškim područjima – živčano tkivo, kardiovaskularno tkivo, mikrokirurgija i oftalmološka kirurgija.

Neželjeni događaji povezani s uporabom Monocryl Plus su privremeni lokalni nadražaj na mjestu rane, prolazne upalne reakcije na strano tijelo, eritem i stvrdnjavanje tijekom resorpcije kod subkutanih šavova te alergijske reakcije na triklosan.

### **VICRYL<sup>®</sup> PLUS**

VICRYL<sup>®</sup> PLUS je sintetički, resorptivni, sterilni kirurški konac. Konac se sastoji od kopolimera koji sadrži 90 % glikolida i 10 % L-laktida. Empirijska formula kopolimera je  $(C_2H_2O_2)_m(C_3H_4O_2)_n$ .

VICRYL<sup>®</sup> PLUS kirurški konci su obloženi mješavinom jednakih dijelova kopolimera sastavljenog od glikolida i laktida (Polyglactin 370) i kalcijevog stearata. Polyglactin 910 kopolimer i Polyglactin 370 s kalcijevim stearatom su neantigeni i apirogeni, te uzrokuju samo blagu reakciju tkiva tijekom resorpcije.

VICRYL<sup>®</sup> PLUS konac sadrži do 150 µg/m antibakterijskog sredstva širokog spektra djelovanja (triklosan).

VICRYL<sup>®</sup> PLUS konci dostupni su obojeni i neobojeni. VICRYL<sup>®</sup> PLUS je dostupan u nizu debljina i duljina, bez igala ili s iglama od nehrđajućeg čelika raznih tipova i veličina. VICRYL<sup>®</sup> PLUS odgovara zahtjevima Američke farmakopeje za resorptivne kirurške konce i Europske farmakopeje za sterilne sintetičke resorptivne pletene konce (s prihvatljivim odstupanjima u pojedinim debljinama).

VICRYL<sup>®</sup> PLUS konci su namijenjeni spajanju/približavanju rubova mekog tkiva i/ili podvezivanju, rabe se u mikrokirurgiji za žile promjera manjeg od 2 mm. Nisu potvrđene učinkovitost i sigurnost primjene VICRYL<sup>®</sup> PLUS konca u srčanom, žilnom i živčanom tkivu te za oftalmološke operacije.

Prema rezultatima istraživanja zone inhibicije VICRYL<sup>®</sup> PLUS konac sprječava rast kolonija Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermis i njihovih sojeva otpornih na Methycillin. Klinička vrijednost ovog opažanja nije poznata.

Budući da je ovaj konac resorptivan, ne smije se koristiti kad je potrebno produljeno održavanje rane izloženo napetosti. VICRYL<sup>®</sup> PLUS konac se ne smije koristiti kod pacijenata s poznatom alergijskom reakcijom na triklosan.

Neželjeni događaji povezani s uporabom ovog proizvoda uključuju prolaznu lokalnu iritaciju na mjestu rane, prolaznu upalnu reakciju na strano tijelo, crvenilo i otvrdnuće tijekom procesa resorpcije unutarnjih šavova. Kao i sva strana tijela VICRYL<sup>®</sup> PLUS može pojačati postojeću infekciju.

### **PDS<sup>®</sup> II Plus**

**PDS<sup>®</sup> II Plus** je sterilan resorptivni monofilamentni konac načinjen od polidioksanon polimera.

Polidioksanon polimer je neantigena, nepirogena tvar i izaziva samo laganu tkivnu reakciju tijekom resorpcije. PDS<sup>®</sup> II Plus sadrži Irgacare<sup>®</sup>+ MP (triklosan) do 2360µg/m.

PDS<sup>®</sup> II Plus antibakterijski kirurški konci su obojani dodavanjem D & C Violet Br. 2 (broj indeksa boje 60725) tijekom polimerizacije. Konci su također raspoloživi u neobojanom obliku. PDS<sup>®</sup> II Plus

antibakterijski kirurški konac je raspoloživ u raznim dužinama i veličinama opsega, pričvrćen na igle od nehrđajućeg čelika različitih tipova i veličina.

PDS<sup>®</sup> II Plus kirurški konac u skladu je sa svim zahtjevima Europske farmakopeje za sterilne sintetske resorptivne monofilamentne kirurške konce te zahtjevima Američke farmakopeje za resorptivne kirurške konce osim kod većih dimenzija za neke opsege.

PDS<sup>®</sup> II Plus antibakterijski kirurški konac je namijenjen mekom tkivu, uključujući upotrebu kod pedijatrijskih kardiovaskularnih zahvata, oftalmičkih operativnih zahvata (osim kontakta sa rožnicom i bjeloočnicom). Ovi su kirurški konci posebno korisni kada je potrebna kombinacija resorptivnih kirurških konaca i produžene potpore rane (do šest tjedana).

PDS<sup>®</sup> II Plus antibakterijski kirurški konac izaziva minimalnu početnu upalnu reakciju tkiva nakon koje slijedi zamjena konca fibrozim vezivnim tkivom. Minimalna resorpcija odvija se do 90 dana nakon implantacije, a uglavnom je završena između 182 i 238 dana. Studijama zona inhibicije dokazano je da PDS<sup>®</sup> II Plus antibakterijski kirurški konac inhibira kolonizaciju *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* otpornog na meticilin, *S. epidermidis* otpornog na meticilin, *E. coli* i *Klebsiella pneumoniae*.

PDS<sup>®</sup> II Plus antibakterijski kirurški konac ne smije se koristiti kod pacijenata koji su alergični na triklosan.

Nije utvrđena sigurnost i učinkovitost PDS<sup>®</sup> II Plus antibakterijskog kirurškog konca u kontaktu sa središnjim živčanim sustavom, srčanim tkivom odraslih osoba, velikim krvnim žilama ili u kontaktu s rožnicom ili bjeloočnicom.

Neželjene reakcije u vezi upotrebe ovog proizvoda uključuju prolaznu lokalnu iritaciju na mjestu rane, prolaznu upalnu reakciju na strano tijelo te eritem i induraciju tijekom resorpcije subkutikularnih šavova, kao i reakciju preosjetljivosti na triklosan. Kao sva strana tijela PDS<sup>®</sup> Plus antibakterijski kirurški konac može potaknuti postojeću infekciju. PDS<sup>®</sup> II Plus antibakterijski kirurški konci su sterilizirani plinom etilen-oksikom.

### **3.2. Kirurški konci obloženi klorheksidinom (engl. Antibacterial Surgical Sutures coated with Chlohexidine)**

Na tržištu se nalaze i antibakterijski kirurški konci obloženi klorheksidinom (engl. Antibacterial Surgical Sutures coated with Chlohexidine) različitih proizvođača (npr. Polycol Plus, Solus 910 AM, Mykriol Plus, Megasorb Plus, Assufil Plus, Polyglactine Antibacterial), ali ne nalaze se objavljena klinička ispitivanja ili kliničke studije u tijeku. Postoje literaturni podatci o in-vitro antimikrobnom učinku trajanja do 5 dana.

### **3.3. Podaci o primjeni kirurških konaca obloženih triklosanom u kirurškom liječenju**

Prema dostavljenim podacima **HALMED**-a u Očevidniku medicinskih proizvoda se od 1.7.2013. nalaze isključivo medicinski proizvodi klase rizika I domaćih proizvođača. Sva ostala rješenja koja su izdana prije 1.7.2013., smatraju se obavijestima prema članku 89. stavak 2. Zakona o medicinskim

proizvodima (NN 76/13). Medicinski proizvodi klase IIa, IIb i III se više ne upisuju u očevidnik medicinskih proizvoda i članak 38. nije primjenjiv na njih u smislu da su sve informacije iz članka 43. i 44. zapravo javni podaci. Nadalje, postupak upisa u očevidnik i obavijesti o stavljanju proizvoda u promet su postupci koji se provode po stavljanju proizvoda u promet i samim time nisu uvjet za stavljanje medicinskog proizvoda u promet. U tom smislu može se smatrati da su za RH tržište teoretski dostupni svi konci koji su u prometu u EU, odnosno koji su označeni CE oznakom.

**Nositelj odobrenja u Hrvatskoj i upisa u Očevidnik medicinskih proizvoda Johnson & Johnson SE d.o.o** navodi kako je podatke o broju bolesnika liječenih antibakterijskim koncima teško procijeniti – Vicryl Plus se koristi u RH od 2004. godine (iste godine kada je postao dostupan u EU), koristi ga 95% bolničkih zdravstvenih ustanova u RH koje imaju u svom sastavu kiruršku djelatnost (kirurgija, ortopedija, ginekologija, ORL). Prema procjenama koristi se u 30 % svih slučajeva kada operater odlučuje koristiti resorptivni konac te bira antibakterijsku inačicu – češće u abdominalnim, ginekološkim, ortopedskim zahvatima, a rjeđe u plastičnoj kirurgiji, neurokirurgiji i slično. U svim zemljama EU, SAD te širom svijeta koristi se antibakterijski resorptivni konac, udio u odnosu na neobloženu inačicu varira od zemlje do zemlje, procjena je da se radi o udjelu između 18 - 60%, a za Hrvatsku okvirno 30%.

Uobičajeno je da nadoknadu troškova/plaćanje za medicinske proizvode koji se koriste od strane zdravstvenih djelatnika u bolničkim zdravstvenima ustanovama tijekom medicinskih postupaka nositelji zdravstvenog osiguranja obavljaju u sklopu DRG-a koji pokriva jednu epizodu liječenja/jednog pacijenta i pokriva sve troškove zbrinjavanja/liječenja pacijenta – dakle sav trošak rada osoblja, bolnički pansion, lijekove, potrošni medicinski i laboratorijski materijal, implantate, amortizaciju opreme, potrošeni kirurški potrošni materijal itd.... Tako je i u RH, HZZO plaća bolnici vrijednost DTS-a fakturiranog za liječenje pacijenta koji je povrgnut kirurškom postupku u kojem je korišten antibakterijski resorptivni konac – dakle ne postoji razlika u cijeni DTS-a za osiguravatelja (pružaoca usluge, a koja bi ovisila o tome je li operater koristio antibakterijski resoprptivni konac ili neobloženi resorptivni konac).

## 4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života (16-25)

### 4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize

#### *Sustavni pregled s/bez meta-analize randomiziranih kontroliranih ispitivanja*

Rezultati sustavnih pregleda s meta-analizom **Daouda i sur. 2014.**, **Dienera i sur. 2014.**, **Sajida i sur. 2013.** kao i **Wanga i sur. 2013.** prikazani su u Tablicama 1. i 2., a ukazuju na statistički značajno smanjenje infekcije kiruškog mjesta u bolesnika kod kojih je primijenjen kiruški konac obložen triklosanom, ali i analizu podskupina bolesnika gdje razlika nije bila uvijek statistički značajna.

Sustavni pregled s meta-analizom **Daouda i sur., 2014.**, uključio je 15 randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja su uspoređivala različite triklosanom obložene kiruške konce s neobloženim kiruškim koncima s primarnim ciljem utvrđivanja učestalosti infekcije kiruškog mjesta, prema definiciji United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Appendix 3) ili zamjenskim mjerilima. Učinjena je i analiza podskupina prema zaslijepljenju, vrsti operacije i vrsti incizije. Uključena randomizirana kontrolirana ispitivanja objavljena su u razdoblju 2005. i 2013; 12 studija bilo je multicentrično, a njih 9 dvostruko slijepo. Veličina uzorka bila je između 61-856 bolesnika, s ukupno 4800 bolesnika od kojih je 2323 bilo randomizirano u intervencijsku skupinu. Vrijeme praćenja bilo je od 14 dana do 14 mjeseci. Trinaest studija uključilo je odrasle bolesnike, jedna djecu, a jedna studija i djecu i odrasle. Sve četiri vrste kiruških rana bile su uključene u studije, a vrst kiruškog zahvata varirala je od opće kirurgije, abdominalne, apendektomije, kirurgije dojke, kolorektalne, kardijalne kirurgije, te kiruških zahvata na perifernim venama. Autori su ukazali na smanjenje ukupnog relativnog rizika tijekom primjene obloženih kiruških konaca, **RR = 0.67** (0.54 to 0.84), uz heterogenost  $I^2 = 88.7\%$ , ali analizom podskupina razlika je bila statistički značajna samo kod operativnog zahvata postavljanja cerebralnog shunt-a, dvostruko slijepih studija, te kiruških rana klase I-III. Razlika u učestalosti infekcije kiruškog mjesta nije bila statistički značajna u kolorektalnoj kirurgiji i kod apendektomije.

Sustavni pregled s meta-analizom **Dienera i sur. 2014.** uključio je 5 randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja su uspoređivala različite triklosanom obložene kiruške konce s različitim neobloženim kiruškim koncima s primarnim ciljem utvrđivanja učestalosti infekcije kiruškog mjesta u abdominalnoj kirurgiji. Učinjena je i analiza podskupina, ali bez PROUD kliničkog ispitivanja (RCT opisanog u istom publiciranom radu). Uključena randomizirana kontrolirana ispitivanja objavljena su između 2011. i 2014. Dvije studija bile su multicentrične, a metode zaslijepljivanja nisu opisane. Veličina uzorka bila je između 184-1185 bolesnika, s ukupno 3020 bolesnika od kojih je 1557 bilo randomizirano u intervencijsku skupinu. Vrijeme praćenja nije opisano. Sve studije uključile su samo abdominalne kiruške zahvate, kao i sve četiri vrste kiruških rana.

Autori su ukazali na smanjenje ukupnog relativnog rizika tijekom primjene obloženih kiruških konaca, **RR = 0.67** (0.47 to 0.98), uz heterogenost  $I^2 = 50\%$ , te širok interval pouzdanosti.

Sustavni pregled s meta-analizom **Sajid i sur. 2013.** uključio je 7 randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja su uspoređivala različite triklosanom obložene kiruške konce s različitim neobloženim kiruškim koncima s primarnim ciljem utvrđivanja učestalosti infekcije kiruškog mjesta. Analiza podskupina nije učinjena. Uključena randomizirana kontrolirana ispitivanja objavljena su između 2005. i 2011. Neke metode zaslijepljivanja korištene su u njih pet. Veličina uzorka bila je između 93-510 bolesnika, s ukupno 1631 bolesnika od kojih je 760 bilo randomizirano u intervencijsku skupinu. Vrijeme praćenja bilo je od 30 dana do 12 mjeseci. Šest studija uključilo je odrasle bolesnike, a jedna djecu. Sve četiri vrste kiruških rana bile su uključene u studije, a vrste kiruškog zahvata bile su različite.

Autori su ukazali na smanjenje ukupnog relativnog rizika tijekom primjene obloženih kiruških konaca, **RR = 0.61** (0.37 to 0.99), uz heterogenost  $I^2 = 29\%$ , a analiza podskupina nije učinjena.

Sustavni pregled s meta-analizom **Wang i sur. 2013.** uključio je 17 randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja su uspoređivala različite triklosanom obložene kiruške konce s različitim neobloženim kiruškim koncima s primarnim ciljem utvrđivanja učestalosti infekcije kiruškog mjesta. Učinjena je i analiza podskupina, prema dobi, klasifikaciji rane, vrsti kiruškog zahvata, periodu praćenja, riziku pristranosti, statusu publikacije i tvorničkom imenu kiruških konaca. Uključena randomizirana kontrolirana ispitivanja objavljena su između 2005. i 2012. Pet studija bile su multicentrične, a metode zaslijepljivanja nisu opisane. Veličina uzorka bila je između 52-450 bolesnika, s ukupno 3720 bolesnika od kojih je 1726 bilo randomizirano u intervencijsku skupinu. Vrijeme praćenja bilo je od 30 dana do dvije godine. Petnaest studija uključilo je odrasle bolesnike, a njih dvije djecu. Sve studije uključile su sve četiri vrste kiruških rana.

Autori su ukazali na smanjenje ukupnog relativnog rizika tijekom primjene obloženih kiruških konaca, **RR = 0.70** (0.57 to 0.85), uz heterogenost  $I^2 = 29\%$ , a prema podskupinama prema vrsti kiruškog zahvata razlika je bila statistički značajna samo u abdominalnoj kirurgiji (RR=0.69, 95% CI 0.50 to 0.97,  $p=0.03$ ; 7 RCTs,  $n=1562$ ). Razlika nije bila statistički značajna u kirurgiji dojki i kardijalnoj kirurgiji. Također razlika nije bila statistički značajna za studije provedene na pedijatrijskim bolesnicima, bolesnicima s kiruškim ranama klase III i IV, kao i studijama nejasnog i visokog rizika pristranosti.

Ozbiljni neželjeni događaji uključujući razvoj antimikrobne rezistencije nisu bili ishodi niti u jednoj kliničkoj studiji uključenoj u sustavne preglede. Diener sustavni pregled opisuje 16 smrtnih ishoda u PROUD studiji koji nisu povezani s primjenom antimikrobnih kiruških konaca. Sajid navodi smanjeni relativni rizik RR=0.56 95% CI 0.32 to 0.98) ostalih postoperativnih komplikacija, ali nije bilo razlike u trajanju hospitalizacije.

Rezultate gore navedena četiri sustavna pregleda treba tumačiti s oprezom zbog nekoliko nedostataka. Jasna definicija infekcije kiruškog mjesta nije bila navedena u svim randomiziranim kliničkim ispitivanjima uvrštenim u sustavne preglede; infekcija kiruškog mjesta nije u svima ispitivanjima navedena kao primarni ishod. Samo je jedna studija imala ograničenje za vrst kiruškog zahvata, a varijabilnost kiruških postupaka pridonijela je heterogenosti kliničkih ispitivanja uz ograničenje poopćavanja rezultata. Samo jedna studija imala je analizu podskupina prema vrsti kiruškog zahvata. Određene analize podskupina imale su nedovoljno velik uzorak i pojavnost događaja za jasnu analizu. Nekoliko važnih rizičnih čimbenika nije uzeto u obzir, kao dijabetes, imunosupresija ili priprema operativnog mjesta. Učinak financiranja sa strane proizvođača nije uzeta u obzir kod svih studija.

**Tablica 1. Infekcije kiruškog mjesta u sustavnim pregledima s meta-analizom (Doud 2014.; Diener 2014.; Sajid 2013.; Wang 2013.), prema CADTH 2014.**

<b>Autor, godina publikacije, broj RCT, ukupni broj bolesnika</b>	<b>Intervencijska skupina, n/N Vrst antimikrobnih kiruških konaca obloženih triklosanom</b>	<b>Kontrolna skupina, n/N Vrst kiruških konaca</b>	<b>RR or OR (95% CI), Heterogenost</b>
<b>Daoud, 2014.,</b> 15 RCT; n=4800	180/2323 Vicryl Plus; Monocryl Plus; PDS Plus	273/2477 Vicryl; Silk; Monocryl; PDS	<b>RR = 0.67</b> (0.54 to 0.84), <i>I</i> <sub>2</sub> = 88.7%
<b>Diener, 2014.,</b> 5 RCT; n=3020 <i>Abdominalna kirurgija</i>	154/1557 Vicryl Plus; PDS Plus	193/1463 Vicryl; PDS II	<b>RR = 0.67</b> (0.47 to 0.98), <i>I</i> <sub>2</sub> = 50%
<b>Sajid, 2013.,</b> 7 RCT; n=1631	48/760 Antibiotic sutures	88/871 Simple sutures	<b>OR = 0.61</b> (0.37 to 0.99), <i>I</i> <sub>2</sub> = 29%
<b>Wang, 2013.,</b> 17 RCT; n=3720	149/1726 Vicryl Plus; Monocryl Plus; PDS plus	227/1994 Vicryl; Monocryl; PDS Plus; Silk; Non-antimicrobial	<b>RR = 0.70</b> (0.57 to 0.85), <i>I</i> <sub>2</sub> = 29%

**Tablica 2. Infekcije kiruškog mjesta u sustavnim pregledima s meta-analizom – Analiza podskupina (Daoud 2014.; Diener 2014.; Wang 2013.), prema CADTH 2014.**

Podskupine	Broj studija	Intervencijska skupina n/N	Kontrolna skupina n/N	Relativni rizik-RR (95% CI)
<b>Daoud et al. 2014.†</b>				
<b>Blinding</b>				
Double blind RCTs	9	132/1585	200/1825	<b>0.65 (0.51 to 0.82)</b>
Open label RCTs	4	46/537	53/502	0.85 (0.52 to 1.40)
Single Blind RCTs	2	2/201	20/350	0.23 (0.05 to 1.16)
<b>Wound Class</b>				
CDC Class I	8	75/1089	124/1220	<b>0.63 (0.48 to 0.83)</b>
CDC Class II	6	61/751	84/683	<b>0.66 (0.48 to 0.90)</b>
CDC Class III	4	9/85	19/74	<b>0.45 (0.22 to 0.91)</b>
CDC Class IV	1	4/38	1/38	4.0 (0.47 to 34.16)
Diagnostic method (other)	2	31/289	45/437	0.95 (0.62 to 1.48)
<b>Operation Type‡</b>				
Colorectal or appendectomy§	5	58/678	78/644	0.687 (0.470 to 1.004)
Cerebrospinal fluid shunt implantation or revision	1	2/46	8/38	<b>0.207 (0.044 to 0.961)</b>
<b>Diener et al. 2014.</b>				
Excluding PROUD study	4	67/970	97/865	<b>0.58 (0.38 to 0.91)</b>
<b>Wang et al. 2013.</b>				
<b>Population</b>				
Adult	15	144/1582	219/1907	<b>0.71 (0.58 to 0.87)</b>
Pediatric	2	5/144	8/87	0.64 (0.04 to 10.1)
<b>Wound Class</b>				
Clean	9	80/820	117/977	<b>0.73 (0.56 to 0.95)</b>
Clean-contaminated	6	53/566	79/580	<b>0.69 (0.50 to 0.96)</b>
Contaminated/dirty	2	8/42	12/45	1.10 (0.14 to 8.43)
<b>Type of Surgery</b>				
Abdominal	7	53/695	85/867	<b>0.69 (0.50, 0.97)</b>
Breast	3	12/138	19/130	0.59 (0.30, 1.14)
Cardiac	3	31/380	52/553	0.75 (0.49, 1.14)
<b>Length of Follow-Up</b>				
1 month follow-up	9	115/1117	156/1285	<b>0.79 (0.63, 0.99)</b>
>1 month follow-up	6	24/453	45/548	<b>0.56 (0.35, 0.92)</b>
<b>Risk of Bias</b>				
Low risk of bias	3	32/346	51/331	<b>0.60 (0.39, 0.90)</b>
Unclear risk of bias	8	56/715	104/1034	0.57 (0.32, 1.00)
High risk of bias	6	61/665	72/629	0.85 (0.62, 1.18)
<b>Publication Type</b>				
Full-length publication	13	122/1460	181/1717	<b>0.72 (0.58, 0.90)</b>
Abstracts	4	27/266	46/277	<b>0.61 (0.39, 0.94)</b>
<b>Type of Suture</b>				
Vicryl Plus versus Vicryl	10	71/1022	109/1138	<b>0.70 (0.53, 0.94)</b>

CDC = Centers for Disease Control and Prevention; CI = confidence interval; RCT = randomized controlled trial. **Statistically significant results in bold;** \*Sajid Meta-Analysis did not conduct sensitivity analysis ; †Full data was not available for all sub-groups

‡Results for abdominal, breast, leg, hepatopancreaticobiliary, lower limb revascularization, multiple site, other abdominal, small intestine, sternal, and upper GI surgical subgroups were not statistically significant; §In text and in table relative risks were slightly but not significantly different

Sustavni pregled s meta-analizom **Edmiston i sur. 2013.**, uključio je 13 randomiziranih kontroliranih ispitivanja provedenih na 3568 kirurških bolesnika, a objedinjuje rezultate kirurških liječenja koja se razlikuju s obzirom na anatomske područje operativnog mjesta (opća kirurgija, neurokirurgija, kardiokirurgija, kirurgija dojke, kirurgija gastrointestinalnog sustava i vaskularna kirurgija). Primarni ishod bio je utvrditi učinkovitost kirurških konaca s ili bez triklosana na učestalost infekcije kirurškog mjesta.

Meta-analiza pokazala je ukupno statistički značajno smanjenje učestalosti infekcije kirurškog mjesta uz primjenu kirurških konaca s triklosanom (oba modela, RR 0.734, 95% CI 0.590-0.913,  $p=0.005$ ; RR 0.693, 95% CI 0.533-0.920,  $p = 0.011$ ).

#### **4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Najnovija randomizirana kontrolirana ispitivanja koja nisu uključena u gore navedene sustavne preglede su randomizirana kontrolirana ispitivanja Dienera i sur., 2014. te Jensena i sur., 2013.

Diener i sur. 2014. proveli su randomizirano multicentrično kontrolirano dvostruko slijepo ispitivanje u 24 bolnice u Njemačkoj, uz uključenje odraslih bolesnika s elektivnom medijalnom laparotomijom i usporedbu triklosanom obloženih PDS Plus kirurških konaca s neobloženim PDS II kirurškim koncima, s primarnim ciljem utvrđivanja učestalosti infekcije kirurškog mjesta (površinske i duboke) unutar 30 dana od operativnog zahvata, putem modificirane ITT analize. Randomizirano kontrolirano ispitivanje provedeno je između 2010. i 2012., a ukupno 1224 bolesnika bilo je randomizirano u intervencijsku skupinu ( $n=607$ ) te kontrolnu skupinu ( $n=617$ ); 1185 bolesnika (587 u intervencijskoj skupini i 598 u kontrolnoj skupini) analizirano je modificiranom ITT analizom.

##### Infekcija kirurškog mjesta

Nije bilo statistički značajne razlike u pojavi infekcije kirurškog mjesta među ispitivanim skupinama (87/587, 14.8% u usporedbi s 96/598, 16.1%; OR 0.91, 95% CI 0.66-1.25,  $p=0.64$ ).

##### Ozbiljni neželjeni događaji

Nije bilo statistički značajne razlike u nastanku ozbiljnih neželjenih događaja između ispitivanih skupina (146/583, 25% u usporedbi s 138/602, 22.9%,  $p=0.39$ ).

##### Kvaliteta života

Nije bilo statistički značajne razlike u kvaliteti života između ispitivanih skupina (EQ-5D,  $p=0.18$ ).

Autori su zaključili kako triklosanom obloženi kirurški konci PDS Plus nisu značajno smanjili infekciju kirurškog mjesta nakon elektivne medijalne laparotomije.

Naknadno je učinjena analiza podskupina prema operativnom zahvatu abdominalnih organa, sukladno preporuci; razlika u nastanku infekcije kirurškog mjesta i dalje nije bila statistički značajna kod kolorektalnih zahvata,  $p=0.814$  te kirurških zahvata na hepatopankreatobilijarnom traktu,  $p=0.532$ ; razlika je bila statistički značajna u kirurgiji gornjeg gastrointestinalnog trakta, u korist



triklosanom obloženih kiruških konaca (140 bolesnika, 5/67, 7.5% u usporedbi s 15/73, 20.5%;  $p=0.027$ ). Autori se i dalje zalažu za dodatna velika multicentrična randomizirana kontrolirana ispitivanja, te naglašavaju neriješen problem infekcija kiruškog mjesta uzrokovan s više čimbenika.

Sprowson i sur. 2014., objavili su protokol randomiziranog kliničkog ispitivanja, a Jensen i sur., 2013. i 2014., prikazali su rezultate dvostruko slijepog randomiziranog kliničkog ispitivanja s ciljem utvrđivanja učestalosti infekcija kiruškog mjesta nakon artroplastike donjih udova (endoproteze kuka ili koljena) unutar 30 dana od operativnog zahvata na 2547 bolesnika.

Prema podacima *kongresnog sažetka* udio površnih infekcija kiruškog mjesta iznosio je 0.68% (9/1323) u kontrolnoj skupini (primijenjeni neobloženi polyglactin 910 kiruški konci) u usporedbi s intervencijskom skupinom u kojoj su primijenjeni triklosanom obloženi polyglactin 910 kiruški konci 0.82% (10/1223) ( $p=0.8187$ ). Udio dubokih infekcija kiruškog mjesta bio je 1.44% (19/1323) u kontrolnoj skupini i 0.98% (12/1223) u intervencijskoj skupini ( $p=0.3666$ ). Ukupni udio svih infekcija kiruškog mjesta iznosio je 2.12% (28/1323) u kontrolnoj skupini i 1.80% (22/1223) u intervencijskoj skupini, bez statistički značajne razlike ( $p=0.5718$ ).

Autori zaključuju kako njihovo do sada najveće randomizirano kontrolirano ispitivanje nije ukazalo na statistički značajnu razliku smanjenja učestalosti infekcije kiruškog mjesta triklosanom obloženih kiruških konaca u usporedbi s neobloženim kiruškim koncima. S obzirom na nedostatak kliničkog učinka, uz visoku cijenu obloženih kiruških konaca, potrebno je preispitati odluke o njihovom korištenju u kiruškim zahvatima jer in vitro djelovanje nije dokazano klinički, u smanjenju infekcija kiruškog mjesta.

### **Neželjeni događaji**

Neželjeni događaji vezani uz primjenu antimikrobnih kiruških konaca (uključujući razvoj rezistencije bakterija) nisu bili ishod koji se pratio u većini studija. Sustavni pregled Dienera i sur. navodi 16 smrtnih ishoda u studiji PROUD, ali navedeni nisu povezani s primjenom kiruških konaca obloženih triklosanom. Sajid i sur. navode smanjeni rizik postoperativnih komplikacija koje ne uključuju infekciju kiruškog mjesta (RR 0.56, 95% CI 0.32.-0.98), u skupini liječenih kiruškim koncima obloženim triklosanom.

U najnovijem randomiziranom kontroliranom ispitivanju Diener i sur. 2014., nije bilo statistički značajne razlike u nastanku ozbiljnih neželjenih događaja između ispitivanih skupina ( $p=0.39$ ).

### **Kvaliteta života**

U randomiziranom kontroliranom ispitivanju Diener i sur. 2014., nije bilo statistički značajne razlike u kvaliteti života između ispitivanih skupina (EQ-5D,  $p=0.18$ ).

### **4.3. Studije u tijeku**

3 studije u tijeku upisane su ClinicalTrial.gov i ISRCTN registar, od kojih se jedna odnosi na istraživanje Jensen i sur. 2013. čiji su rezultati za sada objavljeni samo u kongresnom sažetku.

Druga studija se provodi na pedijatrijskoj populaciji u Finskoj, a treća u Velikoj Britaniji na 420 bolesnika s kirurškim zahvatom endoproteze kuka ili koljena (Tablica 3.).

**Tablica 3. Registri kliničkih ispitivanja: Intervencijska (RCT) istraživanja i opservacijska istraživanja relativne učinkovitosti i sigurnosti primjene antibakterijskih kirurških konaca Monocryl® Plus, Vicryl® Plus, PDS® II Plus, u tijeku (zadnji pristup 28.11.2014.)**

NCT/ISRCTN ID	Naziv istraživanja	Sponzor	Broj ispitanika	Ustroj istraživanja	Početak	Planirani završetak
Antibakterijski kirurški konci						
NCT01220700 <a href="http://prsinfo.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01220700?term=antimicrobial+suture&amp;rank=2">http://prsinfo.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01220700?term=antimicrobial+suture&amp;rank=2</a>  Vicryl plus  Finska	Antimicrobial Coated Sutures in Paediatric Surgery	University of Oulu	1800	Intervencijsko RCT	Listopad 2010.	Prosinac 2015.
<a href="http://www.controlled-trials.com/ISRCTN17807356/">http://www.controlled-trials.com/ISRCTN17807356/</a>  Kirurški konci obloženi triklosanom  Velika Britanija	A Randomized Controlled Trial of Triclosan-Coated Sutures in Lower Limb Arthroplasty Operations	Johnson & Johnson Medical Ltd. (UK) (Funding source); Northumbria Healthcare NHS Foundation Trust (UK) (Sponsor)	2547	Intervencijsko RCT	Svibanj 2008.	Prosinac 2013.
ISRCTN21430045 <a href="http://www.isrctn.com/ISRCTN21430045?q=triclosan+coated+sutures&amp;filters=&amp;sort=&amp;offset=1&amp;totalResults=3&amp;page=1&amp;pageSize=10&amp;searchType=basic-search">http://www.isrctn.com/ISRCTN21430045?q=triclosan+coated+sutures&amp;filters=&amp;sort=&amp;offset=1&amp;totalResults=3&amp;page=1&amp;pageSize=10&amp;searchType=basic-search</a>  Polyglactin 910 Triclosan coated sutures Vicryl plus  Velika Britanija	A randomised controlled trial of triclosan coated sutures in primary total hip and total knee arthroplasty	University College London (UK)	420	Intervencijsko RCT	Kolovoz 2013.	Kolovoz 2015.

## 5. Troškovi i ekonomske analize (26-29)

### 5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA, Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA, Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina. U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis, BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu *CEA* i *CUA*, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije.

Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

#### *Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)*

*CEA* se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje *CEA* odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod (učinak) intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}}$$

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (*ICER*) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim *ICER*-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA korisiti tzv. granicu isplativosti. U praktičnom smislu, ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

gdje  $v$  označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom.

U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

### *Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)*

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

## 5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza

Rezultati analize troškovne učinkovitosti, uz Monte Carlo probabilističku analizu osjetljivosti, **Singha i sur., 2014.**, provedene u SAD-u, koja je uključila bolesnike s **abdominalnim** kirurškim zahvatima, pokazali su da triklosanom obloženi kirurški konci, uz pretpostavku 15% rizika infekcije kirurškog mjesta i promijenljivu učinkovitost (5-50%) mogu dovesti do uštede \$4109 - \$13975 po preveniranoj infekciji kirurškog mjesta (s perspektive bolnice); \$4133 - \$14297 po preveniranoj infekciji kirurškog mjesta (s perspektive zdravstvenog osiguranja); \$40127 - \$53244 po preveniranoj infekciji kirurškog mjesta (s perspektive društva u cjelini).

Nedostatci ekonomske analize su slijedeći: rezultati primarne ekonomske analize ne mogu se prenositi u druge države zbog različitih ulaznih vrijednosti, a zbog ograničenosti samo na abdominalne kirurške zahvate, ne mogu se poopćiti na ostale kirurške zahvate. Nisu uzeti u obzir

čimbenici kvalitete života, a nedostaje transparentnosti u metodologiji i izvorima podataka za ekonomski model.

**Nakamura i sur. 2013.,** izračunali su dodatan trošak liječenja infekcije kirurškog mjesta. U studiju je uključeno 410 ispitanika (206 u skupini gdje je primijenjen triklosanom obloženi kirurški konac u usporedbi s 204 u skupini s neobloženim kirurškim koncima). U 28 bolesnika zabilježena je infekcija kirurškog mjesta.

Srednja vrijednost dodatnog troška liječenja infekcije (za bolničke i izvanbolničke pacijente) je 2310 US\$/pacijent (raspon od 0 do 15600 US\$). Stvarni trošak liječenja za 9 pacijenata iznosio je 18370 US\$, u usporedbi s 60814 US\$ za 19 pacijenata u kontrolnoj skupini. Ušteda liječenja je 42444 US\$. Uzevši u obzir da triklosanom obloženi kirurški konac košta 10,80 US\$ više u odnosu na neobloženi kirurški konac, izračun uštede je 40219 US\$.

**Stone i sur. 2010.,** u studiji s uključenim 61 ispitanikom stopa infekcije kirurškog mjesta u skupini gdje je primijenjen triklosanom obloženi kirurški konac iznosila je 4,3%, u usporedbi sa skupinom s neobloženim kirurškim koncima, 21,0%. Srednja vrijednost troška za ugradnju šanta za drenažu cerebrospinalnog likvora iznosila je 6527 US\$ +/- 9854 US\$. Izračun dodatnog troška za liječenje infekcije kirurškog mjesta je 88132 US\$ +/- 67618 US\$.

**Leaper i sur. 2004.,** u retropektivnom pregledu bilježe incidenciju infekcije kirurškog mjesta u Europi od 1,5 do 20%. Razlog velikog raspona je nekonzistentnost metodologije u prikupljanju podataka i različitost kirurških zahvata. U studiji je zabilježeno 450000 do 600000 infekcija kirurškog mjesta godišnje. Infekcija kirurškog mjesta produljuje vrijeme hospitalizacije u prosjeku za 9.8 dana. Uzevši u obzir srednju vrijednost troška liječenja infekcije kirurškog mjesta od 2000 EUR/dan, procjena troška liječenja infekcija kirurškog mjesta iznosi 1,47 do 19,1 milijardi Eura.

### 5.3. Hrvatska

Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Provode se nakon dokaza relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti.

Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti zbog nepostojanja stručnjaka za iste. Zbog nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih.

U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

## Troškovi kirurškog liječenja u Hrvatskoj

Trošak kirurškog liječenja u Hrvatskoj definiran je DTS-om. Pod jednom šifrom DTS-a (dijagnostičko-terapijskih usluga) nalazi se mnoštvo usluga koje se fakturiraju tijekom jedne epizode liječenja pacijenta.

Sustav DTS-a bilježi slijedeće podatke: broj kirurških zahvata, komplikacije kirurških zahvata, vrijeme hospitalizacije, ukupan trošak kirurškog liječenja, trošak liječenja infekcije kirurškog mjesta. Navodimo određene podatke dobivene od proizvođača zdravstvene tehnologije, triklosanom obloženih kirurških konaca, prema vrsti kirurškog zahvata, uz naznaku razlika u cijeni neobloženih i triklosanom obloženih kirurških konaca, po komadu.

Primjer: Laparotomija

Korišteni konac: *sporo resorptivni konac s dugotrajnim zadržavanjem početne napetostne čvrstoće*

Kirurška tehnika: *kontinuirano postavljen šav*

<b>polidioksanon</b>							
oznaka	opis	duljina	debljina	tip igle	duljina igle	cijena po komadu	pakiranje
W9261T	PDS II	150 cm petlja	0	CTX	48	54,87	24
<b>polidioksanon obložen triklosanom</b>							
oznaka	opis	duljina	debljina	tip igle	duljina igle	cijena po komadu	pakiranje
PDP9261T	PDS II Plus	150 cm petlja	0	CTX	48	61,23	24

### Razlika u cijeni

Kn	6,36
%	11,6%

Primjer: Šivanje crijevne anastomoze

Korišteni konac: *srednje brzo resorptivni konac sa srednje dugim zadržavanjem početne napetostne čvrstoće*

Kirurška tehnika: *pojedinačno postavljeni šavovi*

<b>poliglaktin</b>							
oznaka	opis	duljina	debljina	tip igle	duljina igle	cijena po komadu	pakiranje
W9120	Vicryl, obložen	75	3/0	SH Plus	26	26,1	12
<b>poliglaktin obložen triklosanom</b>							
oznaka	opis	duljina	debljina	tip igle	duljina igle	cijena po komadu	pakiranje
VCP316H	Vicryl, obložen Triclosanom	75	3/0	TPP	26	27,45	12

**Razlika u cijeni**

Kn	1,35
%	5,2%

Primjer: šivanje kože

Korišteni konac: *srednje resorptivni konac s kratkim zadržavanjem početne napetostne čvrstoće*

Kirurška tehnika: *kontinuirano postavljen šav*

<b>poliglekapron</b>							
oznaka	opis	duljina	debljina	tip igle	duljina igle	cijena po komadu	pakiranje
W3326	Monocryl	70	3/0	FS	26	35,21	12
<b>poliglekapron obložen triklosanom</b>							
oznaka	opis	duljina	debljina	tip igle	duljina igle	cijena po komadu	pakiranje
MCP3326G	Monocryl Plus	70	3/0	FS	26	38,02	12

**Razlika u cijeni**

Kn	2,81
%	8,0%

## 6. Organizacijski, legalni i etički aspekti (4, 30-32)

### 6.1. Organizacijski aspekti

#### 6.1.1. Smjernice i preporuke profesionalnih stručnih društava

Smjernice profesionalnih stručnih društava u svezi primjene triklosanom obloženih kirurških konaca nisu pronađene.

Kliničke smjernice *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* o infekcijama kirurškog mjesta iz 2008. također ne navode primjenu triklosanom obloženih kirurških konaca (*NICE Guidelines Surgical site infection: Prevention and treatment of surgical site infection, October 2008.*), a odluka o odgodi njihova ažuriranja donesena je u rujnu 2014.; naime uvidom u literaturne podatke i rezultate studije provede u Vel. Britaniji, navedene smjernice ne treba nadopuniti u ovom trenutku, slijedeća odluka o nadopuni donijet će se u prosincu 2016.

(<https://www.nice.org.uk/guidance/cg74>).

NICE Evidence Update 43, 2013. objavio je podatke dva sustavna pregleda Wang i sur. i Edmiston i sur. o učinkovitosti antibakterijskih kirurških konaca obloženih triklosanom na incidenciju infekcije kirurškog mjesta. Autori navode da literaturni podatci ukazuju na mogućnost smanjenja učestalosti infekcije kirurškog mjesta triklosanom obloženih kirurških konaca u odnosu na neobložene kirurške konce, iako učinkovitost može niti specifična za određene vrste kirurškog zahvata, kao npr. abdominalnu kirurgiju.

U Velikoj Britaniji u prosincu 2013. završeno je veliko randomizirano kontrolirano ispitivanje (Sprowson i sur. 2014., Jensen i sur., 2013.); navedena studije sukladna je preporukama NICE CG74 o potrebi velikih kliničkih ispitivanja za dokaz učinkovitosti antibakterijskih kirurških konaca i adheziva na smanjenje incidencije infekcija kirurškog mjesta.

Hrvatske nacionalne smjernice za antimikrobnu profilaksu u kirurgiji također ne navode primjenu antibakterijskih kirurških konaca u zatvaranju kirurških rana.



## **7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije (20,31,32)**

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Kanada, 21.11.2014.*

Najnovija procjena zdravstvene tehnologije kanadske Agencije za HTA učinjenim literaturnim pregledom u razdoblju 2013.-2014. kojim su obuhvaćena četiri sustavna pregleda (s meta-analizom) s ukupno 23 randomizirana klinička ispitivanja različitih razina kvalitete te četiri nerandomizirane studije, ukazala je na smjer smanjenja učestalosti infekcije kirurškog mjesta kod upotrebe triklosanom obloženih kirurških konaca, u usporedbi s neobloženim kirurškim koncima, ali zbog nepreciznosti rezultata dvije meta-analize uvjetovane negativnim rezultatima nekoliko studija nejasna je klinička značajnost rezultata. Analize poskupina ukazale su na nedostatak učinka na razvoj infekcije kirurškog mjesta ukoliko se radilo o studijama bez primjene zasljepljenosti, kirurškim ranama skupine IV, studijama koje nisu raspodijelile kirurške rane po CDC kriterijima; kolorektalnoj, kardijalnoj kirurgiji, kirurgiji dojke, slijepog crijeva, populaciji pedijatrijskih bolesnika te studijama nejasnog ili visokog rizika otklona. Kako bi se smanjile dvojbe, daljnja klinička ispitivanja moraju imati rigorozniji dizajn studije uz pažnju na specifične kirurške zahvate kako bi se smanjila heterogenost, pogotovo prilikom izrade budućih sustavnih pregleda. Nema najnovijih podataka o mogućim neželjenim događajima uključujući razvoj bakterijske rezistencije, kao niti kliničkih smjernica temeljenih na dokazima o upotrebi triklosanom obloženih kirurških konaca u kirurškim zahvatima.

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Kanada, 2013.*

CADTH 2013. objavljuje procjenu „*Antibacterial Sutures for Wound Closure After Surgery: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, Guidelines, and Cost –Effectiveness*“, uz zaključak kako su potrebna daljnja kontrolirana klinička ispitivanja za dokaz učinkovitosti antibakterijskih kirurških konaca na smanjenje incidencije infekcije kirurškog mjesta za definirane specifične grupe bolesnika.

*AGENAS, Italija, 2012.*

Sustavni pregled talijanske agencije Agenzia nazionale i servizi sanitari regionali (Age.na.s.) 2012., procijenio je utjecaj antibakterijskog kirurškog konca (PglA) na smanjenje incidencije infekcije kirurškog mjesta i sigurnost njihove primjene, kao primarni ishod ispitivanja. Sustavni pregled procijenio je i rezultate potpunih ekonomskih analiza (engl. cost-minimization analiza, cost-effectiveness, cost-utility).

U završnu analizu uključeno je osam kliničkih studija s ukupno 1412 ispitanika (730 bolesnika u pokusnoj skupini, 682 bolesnika u kontrolnoj skupini). Praćen je primarni ishod: incidencija

infekcije kirurškog mjesta uz sekundarni ishod, kozmetički izgled rane – stopa cijeljenja rane, srednja vrijednost vremena kirurškog zahvata, kozmetički izgled ožiljka.

Agenas sustavni pregled ne bilježi značajne neželjene događaje niti u jednoj studiji, a nije zabilježen niti jedan ozbiljan neželjeni događaj. Zbog heterogenosti studija (praćenje ishoda, dobne skupine, vrijeme praćenja ispitanika) određen broj podataka nije uključen u završnu analizu. Autori zaključuju kako su potrebne nove multicentrične randomizirane kontrolirane studije za dokaz učinkovitosti triklosanom obloženih kirurških konaca na smanjenje učestalosti infekcije kirurškog mjesta i opravdanja njihove veće cijene.

## 8. Zaključak i preporuke (4, 16-33)

Literaturni podatci najnovijih primarnih kliničkih i sekundarnih istraživanja i dalje su proturječni. Rezultati najnovija četiri sustavna pregleda s meta-analizom objavljena u 2013. i 2014. godini ukazuju na statistički značajno smanjenje infekcije kiruškog mjesta u bolesnika kod kojih je primijenjen kiruški konac obložen triklosanom, ali i analizu podskupina bolesnika gdje razlika nije uvijek bila statistički značajna. Navedeni sustavni pregledi s meta analizom uključuju ukupno 23 randomizirana klinička ispitivanja različitih razina kvalitete pa iako ukazuju na smjer smanjenja učestalosti infekcije kiruškog mjesta kod upotrebe triklosanom obloženih kiruških konaca, u usporedbi s neobloženim kiruškim koncima, zbog nepreciznosti rezultata dvije meta-analize uvjetovane negativnim rezultatima nekoliko studija i dalje je nejasna je klinička značajnost rezultata. Analize poskupina ukazale su na nedostatak učinka na razvoj infekcije kiruškog mjesta ukoliko se radilo o studijama bez primjene zaslijepljenosti, kiruškim ranama skupine IV, studijama koje nisu raspodijelile kiruške rane po standardnim kriterijima; kolorektalnoj, kardijalnoj kirurgiji, kirurgiji dojke, slijepog crijeva, populaciji pedijatrijskih bolesnika te studijama nejasnog ili visokog rizika otklona.

Kako bi se smanjile dvojbe, preporučuju se daljnja klinička ispitivanja visoke razine kvalitete usmjerena na specifične kiruške zahvate kako bi se smanjila heterogenost, pogotovo prilikom izrade budućih sustavnih pregleda.

Najnoviji rezultati dva velika randomizirana klinička ispitivanja koja nisu uključena u gore navedene sustavne preglede /jedno provedeno na 1224 odrasla bolesnika s elektivnom medijalnom laparotomijom, a drugo s ciljem utvrđivanja učestalosti infekcija kiruškog mjesta nakon artroplastike donjih udova (endoproteze kuka ili koljena) unutar 30 dana od operativnog zahvata na 2547 bolesnika/ nisu ukazali na statistički značajno smanjenje infekcije kiruškog mjesta prilikom uporabe triklosanom obloženih kiruških konaca u usporedbi s neobloženim kiruškim koncima. U studiji bolesnika s elektivnom medijalnom laparotomijom nije bilo statistički značajne razlike u nastanku ozbiljnih neželjenih događaja kao niti u kvaliteti života.

Autori se i dalje zalažu za dodatna velika multicentrična randomizirana kontrolirana ispitivanja, te naglašavaju neriješen problem infekcija kiruškog mjesta uzrokovan s više čimbenika. S obzirom na nedostatak kliničkog učinka, uz visoku cijenu obloženih kiruških konaca, zalažu se za preispitivanje odluke o njihovom korištenju u kiruškim zahvatima jer in vitro djelovanje nije dokazano klinički, u statistički značajnom smanjenju infekcija kiruškog mjesta.

Dostupni literaturni podatci ne ukazuju na statistički značajne razlike u nastanku ozbiljnih neželjenih događaja, a nema najnovijih podataka o mogućem razvoju bakterijske rezistencije pri primjeni triklosanom obloženih kiruških konaca. Dostupni literaturni podatci ne ukazuju na statistički značajno poboljšanje kvalitete života bolesnika kod kojih su primijenjeni kiruški konci obloženi triklosanom.

Podatci nekoliko ekonomskih analiza ukazuju na smanjenje troškova i moguću troškovnu učinkovitost pri primjeni triklosanom obloženih kiruških konaca, ali najveći nedostaci su vezani uz

nemogućnost prenošenja rezultata primarne ekonomske analize u druge države zbog različitih ulaznih vrijednosti, a zbog ograničenosti samo na određene kiruške zahvate, ne mogu se poopćiti na ostale kiruške zahvate. Analizu troškovne učinkovitosti (CEA ili CUA) na nacionalnoj razini nije moguće učiniti iz objektivnih razloga (nedostatak stručnjaka, nedostatan zakonski okvir, nedostatak podataka i nedostatna financijska sredstva).

Nisu pronađene kliničke smjernice temeljene na dokazima o upotrebi triklosanom obloženih kiruških konaca u kiruškim zahvatima.

**S obzirom na daljnju proturječnost literaturnih podataka najnovijih primarnih kliničkih i sekundarnih istraživanja o relativnoj kliničkoj učinkovitosti triklosanom obloženih kiruških konaca na smanjenje infekcije kirušskog mjesta, potrebna su daljnja velika multicentrična klinička ispitivanja usmjerena na specifične kiruške zahvate kako bi se smanjila njihova heterogenost, pogotovo prilikom izrade budućih sustavnih pregleda.**

**Dostupni literaturni podatci ne ukazuju na statistički značajne razlike u nastanku ozbiljnih neželjenih događaja, a nema najnovijih podataka o mogućem razvoju bakterijske rezistencije pri primjeni triklosanom obloženih kiruških konaca. Dostupni literaturni podatci ne ukazuju na statistički značajno poboljšanje kvalitete života bolesnika kod kojih su primijenjeni kiruški konci obloženi triklosanom.**

**Ne nalaze se kliničke smjernice temeljene na dokazima o upotrebi triklosanom obloženih kiruških konaca u kiruškim zahvatima.**

**Na tržištu se nalaze i antibakterijski kirurški konci obloženi klorheksidinom, ali ne nalaze se objavljena klinička ispitivanja ili kliničke studije u tijeku. U razvoju su i kiruški konci obloženi srebrom, uz dostupne rezultate samo in-vitro istraživanja.**

## 9. Literatura

1. Delgado-Rodriguez M, Sillero-Arenas M, Medina-Cuadros M, Martinez-Gallego G. Nosocomial Infections in Surgical Patients: Comparison of Two Measures of Intrinsic Patient Risk. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18:19-23.
2. Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Edwards JR, Reid CR. Nosocomial Infections in Surgical Patients in the United States, January 1986-June 1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993;14:73-80.
3. Wallace WC, Cinat M, Gornick WB, Lekawa ME, Wilson SE. Nosocomial Infections in the Surgical Intensive Care Unit: A Difference Between Trauma and Surgical Patients. *Am Surg.* 1999;65:987-90.
4. Francetić I, Sardelić S, Bukovski-Simonoski S, Santini M, Betica-Radić LJ, Belina D i sur. Smjernice o antimikrobnoj profilaksi u kirurgiji. *Lijec Vjesn.* 2010;132:203-17.
5. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2012. Stockholm: s.n., 2011.
6. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2012. Stockholm: s.n., 2013.
7. Public Health England "Surveillance of Surgical Infections in NHS hospitals in England 2012/13", 2013.
8. American Center for Disease Prevention and Control (CDC). National Healthcare Safety Network (NHSN). Procedure Associate Module SSI. [www.cdc.gov/nhsn](http://www.cdc.gov/nhsn), 2014.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
10. 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. *Am J Infect Control.* 1992;20(5):271-4.
11. 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(2):97-132.
12. Garner JS. CDC guideline for prevention of surgical wound infections, 1985. Supersedes guideline for prevention of surgical wound infections published in 1982. (Originally published in November 1985). Revised. *Infect Control.* 1986;7(3):193-200.
13. Simmons BP. Guideline for prevention of surgical wound infections. *Am J Infect Control.* 1983;11(4):133-43.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Surgical Site Infection: Prevention and Treatment of Surgical Site Infection. NICE Clinical Guideline 74, 2008. [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG74NICE Guideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG74NICE%20Guideline.pdf)
15. Obermeier A, Schneider J, Wehner S, Matl FD, Schieker M, et al. (2014) Novel High Efficient Coatings for Anti-Microbial Surgical Sutures Using Chlorhexidine in Fatty Acid Slow-Release Carrier Systems. *PLoS ONE* 9(7): e101426.
16. 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(3):165-81.

17. Diener MK, Knebel P, Kieser M, Schüler P, Schiergens TS, Atanassov V, 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.
18. Sajid MS, Craciunas L, Sains P, Singh KK, Baig MK. Use of antibacterial sutures for skin closure in controlling surgical site infections: a systematic review of published randomized, controlled trials. *Gastroenterology Report [Internet]*. 2013;1:42-50.
19. 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(4):465-73.
20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Antibacterial Sutures for Wound Closure After Surgery: A Review of Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines for Use*. Ottawa: The Agency; 21 November 2014.
21. Edmiston CE, Daoud FC, Leaper DJ. 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. Jensen CD i sur. Effect of triclosan-coated sutures on the incidence of surgical site infection following lower limb arthroplasty: A double-blind, randomised controlled trial of 2547 procedures. *British Orthopaedic Association Congress*. Oct. 1-4, 2013. Birmingham, England i godišnji sastanak American Academy of Orthopaedic Surgeons, ožujak 2014.
23. Fujita T. Antibiotic sutures against surgical site infections. *Lancet*. 2014;384(9952):1424-5.
24. Sprowson AP, Jensen CD, Parsons N, Partington P, Emmerson K, Carluke I, Asaad S, Pratt R, Muller S, Reed MR. The effect of triclosan coated sutures on rate of surgical site infection after hip and knee replacement: a protocol for a double-blind randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:237.
25. Diener M, Knebel P, Kieser M, Probst P, Buchler M. Antibiotic sutures against surgical site infections—Authors' reply. *The Lancet*. 2014;384:1425-26.
26. 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(8):1013-20.
27. Nakamura T, Kashimura N, Noji T, Suzuki O, Ambo Y, Nakamura F, Kishida A. Triclosan-coated sutures reduce the incidence of wound infections and the costs after colorectal surgery: a randomized controlled trial . *Surgery*. 2013;153(4):576-83.
28. Stone J, Gruber TJ, Rozzelle CJ. Healthcare savings associated with reduced infection rates using antimicrobial suture wound closure for cerebrospinal fluid shunt procedures. *Pediatr Neurosurg*. 2010;46(1):19-24
29. Leaper DJ, van Goor H, Reilly J, Petrosillo N, Geiss HK, Torres AJ, Berger A. Surgical site infection - a European perspective of incidence and economic burden. *Int Wound J*. 2004;1(4):247-73.
30. NICE, *Surgical Site Infection. Evidence Update 43*, June 2013. A summary of selected new evidence relevant to NICE Clinical Guideline 74 'Prevention and treatment of surgical site infection' (2008).
31. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Antimicrobial Sutures for Wound Closure after Surgery: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, Guidelines, and Cost Effectiveness*. Rapid Response Report, May 2013.
32. Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. *Poly(lactic-Glycolic Acid Absorbabile Synthetic Suture (PglA) Plus Antibacterial: A Systemic Review*. 2012.
33. De Simone S, Gallo AL, Paladini F, Sannino A, Pollini M. Development of silver nano-coatings on silk sutures as a novel approach against surgical infections. *J Mater Sci Mater Med*. 2014;25(9):2205-14.

## Dodatak I. Klasifikacija kiruških rana i kriteriji za definiciju infekcije kiruškog mjesta

Klasifikacija kiruških rana (prema Garner i sur., 1986., Simmons, 1983.)

<b>Class I/Clean</b>
An uninfected operative wound in which no inflammation is encountered and the respiratory, alimentary, genital, or uninfected urinary tract is not entered. In addition, clean wounds are primarily closed and, if necessary, drained with closed drainage. Operative incisional wounds that follow nonpenetrating (blunt) trauma should be included in this category if they meet the criteria.
<b>Class II/Clean-Contaminated</b>
An operative wound in which the respiratory, alimentary, genital, or urinary tracts are entered under controlled conditions and without unusual contamination. Specifically, operations involving the biliary tract, appendix, vagina, and oropharynx are included in this category, provided no evidence of infection or major break in technique is encountered.
<b>Class III/Contaminated</b>
Open, fresh, accidental wounds. In addition, operations with major breaks in sterile technique (e.g., open cardiac massage) or gross spillage from the gastrointestinal tract, and incisions in which acute, nonpurulent inflammation is encountered are included in this category.
<b>Class IV/Dirty-Infected</b>
Old traumatic wounds with retained devitalized tissue and those that involve existing clinical infection or perforated viscera. This definition suggests that the organisms causing postoperative infection were present in the operative field before the operation.

## Kriteriji za infekciju kirurškog mjesta (prema Horan i sur., 1992., Mangram i sur., 1999.)

### Superficial Incisional SSI

- Infection occurs within 30 days after the operation  
*and*
- Infection involves only skin or subcutaneous tissue of the incision  
*and* at least *one* of the following:
  1. Purulent drainage, with or without laboratory confirmation, from the superficial incision
  2. Organisms isolated from an aseptically obtained culture of fluid or tissue from the superficial incision
  3. At least one of the following signs or symptoms of infection: pain or tenderness, localized swelling, redness, or heat and superficial incision is deliberately opened by surgeon, unless incision is culture-negative.
  4. Diagnosis of superficial incisional SSI by the surgeon or attending physician.
- Do *not* report the following conditions as SSI:
  1. Stitch abscess (minimal inflammation and discharge confined to the points of suture penetration).
  2. Infection of an episiotomy or newborn circumcision site.
  3. Infected burn wound.
  4. Incisional SSI that extends into the fascial and muscle layers (see deep incisional SSI).

*Note:* Specific criteria are used for identifying infected episiotomy and circumcision sites and burn wounds.

### Deep Incisional SSI

- Infection occurs within 30 days after the operation if no implant<sup>†</sup> is left in place or within 1 year if implant is in place and the infection appears to be related to the operation  
*and*
- infection involves deep soft tissues (e.g., fascial and muscle layers) of the incision  
*and* at least *one* of the following:
  1. Purulent drainage from the deep incision but not from the organ/space component of the surgical site.
  2. A deep incision spontaneously dehisces or is deliberately opened by a surgeon when the patient has at least one of the following signs or symptoms: fever (>38°C), localized pain, or tenderness, unless site is culture-negative.
  3. An abscess or other evidence of infection involving the deep incision is found on direct examination, during reoperation, or by histopathologic or radiologic examination.
  4. Diagnosis of a deep incisional SSI by a surgeon or attending physician.

*Notes:*

1. Report infection that involves both superficial and deep incision sites as deep incisional SSI.
2. Report an organ/space SSI that drains through the incision as a deep incisional SSI.

### Organ/Space SSI

- Infection occurs within 30 days after the operation if no implant<sup>†</sup> is left in place or within 1 year if implant is in place and the infection appears to be related to the operation  
*and*
- infection involves any part of the anatomy (e.g., organs or spaces), other than the incision, which was opened or manipulated during an operation  
*and* at least *one* of the following:
  1. Purulent drainage from a drain that is placed through a stab wound<sup>‡</sup> into the organ/space.
  2. Organisms isolated from an aseptically obtained culture of fluid or tissue in the organ/space.
  3. An abscess or other evidence of infection involving the organ/space that is found on direct examination, during reoperation, or by histopathologic or radiologic examination.
  4. Diagnosis of an organ/space SSI by a surgeon or attending physician.

<sup>†</sup>National Nosocomial Infection Surveillance definition: a nonhuman-derived implantable foreign body (e.g. prosthetic heart valve, nonhuman vascular graft, mechanical heart, or hip prosthesis) that is permanently placed in patient during surgery

<sup>‡</sup>If the area around a stab wound becomes infected, it is not an SSI. It is considered a skin or soft tissue infection, depending on its depth.