

Farmasøytblikk på munnpensseltragedien

Kontaminerte munnpensler førte for noen år siden til epidemisk utbrudd på sykehus. Mikrobiologiske eksperter angrep oppklaringen av utbruddet ut fra et medisinsk mikrobiologisk ståsted med likhetstrekk til fremgangsmåten ved sykehusinfeksjoner. En riktigere innfallsvinkel ville være å bruke farmasøytisk produksjonskompetanse.

Kirsten Lyche Baastad
Apotekforeningen

Produktet Dent-O-Sept. Munnpensel besto av en pakning med munnpensel og fuktlosning, og var et hjelpemiddel til munnhygiene for pasienter med stort pleiebehov.

Vinteren 2002 oppdaget flere sykehus en økning av Pseudomonasinfeksjoner, spesielt hos pasienter ved intensivavdelingene. Det ble etter hvert klart at infeksjonene var forårsaket av en bestemt (genotypisk identisk) Pseudomonas-stamme. Denne stammen ble også funnet i Dent-O-Sept. Kort fortalt førte dette til stort medieoppstyr, helsemyndigheter og mikrobiologiske eksperter gikk i gang med undersøkelser og utredninger, og produsenten av munnpenslene ble gjort ansvarlig for epidemiutbruddet. Han ble omtalt i ordelag som "skandaløs håndtering, – ingen troverdighet, – kunne enkelt ha hindret, – har ikke hatt tilstrekkelig faglig kompetanse". Kunne han klandres for utilstrekkelig faglig kompetanse? Etter min mening har man rettet "baker for smed".

I en artikkel publisert i mars i år⁽¹⁾, redegjør Bjørn Iversen og medarbeidere for det arbeidet som ble gjort i regi av Folkehelseinstituttet for å kartlegge epidemiens omfang og finne forklaring på hvordan så galt kunne skje. Artikkelen er interessant for farmasøyer fordi munnpenslene kan sammenlignes med ikke-sterile, flytende legemidler: små lukkede beholdere med vannløsning. Farmasøytens kunnskap om produksjon av ikke-sterile legemidler må ha relevans også for munnpenslene, fordi bakterier like gjerne kontaminerer alle typer vannløsninger. Jeg finner at det er en del å kommentere i denne artikkelen.

KONSERVERING

Det ble samlet inn og tatt mikrobiologisk analyse og telling av et stort antall pensler fra forskjellige produksjonsbatcher. Mange av penslene inneholdt en rekke forskjellige mikroorganismer, både gramnegative og grampositive, i tillegg til den bestemte Pseudomonas-stammen som forårsaket epidemien. Det er kjent at gramnegative bakterier, og spesielt Pseudomonas, vanligvis er mer resistente mot konserveringsmidler enn andre mikroorganismer. Utilstrekkelig konservering kan derfor hemme vekst av mikroorganismer flest, mens noen gramnegative staver fortsatt vil ha vekst-vilkår. Når man, som i dette tilfellet, finner at det har vært vekst av mange forskjellige mikroorganismer, også grampositive bakterier som finnes i alminnelige omgivelser, må man kunne trekke den konklusjon at penselpakkene ikke har vært konserveret.

Det er imidlertid utført belastningsforsøk med epidemipseudomonasen: Ufortynnet Dent-O-Sept-oppløsning og oppløsningen i 1/10 fortynning er belastet med 10^6 CFU/ml (Colony Forming Units). Antallet levende bakterier i løsningene avtok raskt (reduksjon i CFU på henholdsvis 6 log og 2-3 log etter 15 minutter). Konklusjonen må bli at disse oppløsningene har meget god veksthemmende effekt. Testorganismen var en Pseudomonas, og løsningene virker da sannsynligvis også veksthemmende på de fleste vanlige gramnegative og grampositive bakterier.

MOTSIGELSER

Disse to observasjonene motsier hverandre, men det blir ikke fulgt opp i artikkelen:

- 1 Det vokser mikroorganismer i penselpakningene.
- 2 Oppløsningen som brukes i pakningene har god antibakteriell virkning.

DET MÅ FINNES EN FORKLARING:

Konklusjonen fra 2 kan ikke overføres til 1. I penselpakningene er det ikke selvsagt at konsentrasjonen av bakteriehemmende stoff er den samme som i oppløsningen for den ble tilsatt penselpakkene. Penslene besto av: *foam rubber heads and sticks (were) glued together*. Hver pakning ble tilsatt 2-2,5 g av fuktevæsken, altså forholdsvis lite væske per pensel. Det kan tenkes at de udefinerte komponentene i penslene (som *foam rubber* og *glue*) kan ha

inaktiverende virkning på konserveringsmidlet, for eksempel ved absorpsjon, kjemisk binding, pH-forandring eller annet.

Siden virkningen på testorganismen i belastningsforsøkene var så entydig, må løsningen ha inneholdt et potent konserveringsmiddel. Det fremgår at Vademecum ble brukt som bakteriehemmende stoff. Etter fortykning av Vademecum fikk Dent-O-Sept-løsningen en slutt-konsentrasjon av etanol på 2,3 %, glyserol 9,3 % og natriumbenzoat 0,18 %. De to første stoffene har ingen antibakteriell effekt i disse konsentrasjonene. Natriumbenzoat er imidlertid et mye brukt konserveringsmiddel, og det brukes ofte i konsentrasjonen 0,1 %. Dent-O-Sept-løsningen inneholdt altså nesten det dobbelte av vanlig brukskonsentrasjon. Noe må ha hendt med konserveringsegenskapene da fuktløsningen kom over i penselpakningene.

Ethvert konserveringsmiddel har svakheter. Hva er ulempen med natriumbenzoat? Natriumbenzoat har en pK_a -verdi på 4,2. Det er den udisosierte syren som har antibakteriell effekt, det vil si at løsningen er mest effektiv i et pH-område nær pK_a -verdien. Virkningen av natriumbenzoat er sterkt redusert allerede ved pH 4,5, ved pH over 5 er den ubetydelig. Natriumbenzoat er altså bare brukbart som konserveringsmiddel i surt miljø.

Det fremgår ikke av artikkelen om pH i penselpakningene ble sjekket. Kan det tenkes at limet har basisk reaksjon og har forskjøvet pH mot høyere verdi slik at natriumbenzoatet ble inaktivert?

Det finnes fuktige munnpensler på markedet i dag. Disse er konserverert med parabener. Parabenene er virksomme over et større pH-område, og problemet med inaktivering ikke så stort som for mange andre konserveringsmidler.

VARIERENDE KJEMISK MILJØ?

I artikkelen tas det opp til diskusjon at antall bakterier i de enkelte penslene viser stor variasjon, selv om de er produsert samtidig. Det spekuleres i om det kan skyldes at biter av biofilmen i produksjonssystemet har løsnet og havnet tilfeldig i en del av pakningene.

Jeg tror at selv for penselpakninger som ble produsert samtidig, ble ikke det kjemiske miljøet i pakningene nødvendigvis identisk. Fremstillingen av penslene, som har bestått i å lime "hodet" til "stilkene" har ikke foregått etter kvantitative, definerte betingelser. Det kan ha vært brukt mer eller mindre lim per pensel, og den eksakte sammensetningen av limet kan ha variert fra dag til dag. De ferdig-monterte penslene kan ha vært oppbevart i forskjellig tid før de ble benyttet i penselpakkene. Det kan bety at limet har vært mer eller mindre hardstørket slik at avgivelsen av stoffer til fuktløsningen har foregått med varierende hastighet og i varierende grad. Da vil også en eventuell økning i pH på grunn av limet kunne ha variert pakningene imellom. Natriumbenzoatet vil ikke ha blitt inaktivert i like stor grad i alle pakningene, og det har oppstått ulike vekst-betingelser.

IRRELEVANTE PÅLEGG

Produsenten av penslene er tillagt ansvar for at munnpenslene ble kontaminert: *When not abiding to production regulations.* Forskriften det henvises til, Forskrift om medisinsk utstyr, er imidlertid ikke egnet for dette produktet, og påleggene som produsenten ble gitt av forskjellige eksperter etter inspeksjon, har vært uvesentlige for den mikrobiologiske kvaliteten av produktet. Det at produsenten ikke fulgte opp disse produksjonskravene, er ikke forklaring på veksten i pakningene.

Ingen av de mange sakkyndige som har uttalt seg om penseltragedien ser ut til å ha forstått hvorfor det ble vekst i pakningene. Forklaringen ligger i det enkle faktum at der det er vann, der blir det vekst *dersom ikke* spesielle tiltak blir gjort for å hindre det. Mikroorganismer er allestedsnærværende!

I beholdere med vannløsning er det tre, og bare tre, prinsipielt forskjellige metoder som kan benyttes for å sikre den mikrobiologiske kvaliteten:

- 1 Sterilisering (autoklaving) av forseglete beholdere etter produksjonen (uaktuelt for penselpakningene).
- 2 Aseptisk fremstilling som innebærer bruk av sterilt utstyr og rene rom med krav til luftkvalitet, sluser, kontroller, dokumentasjon osv. (uaktuelt for penselpakningene).
- 3 Konservering med dokumentasjon av at konserveringsmidlet har effekt i den aktuelle løsningen (nødvendig for penselpakningene).

Dette faglige grunnlaget må all produksjon av beholdere med vannløsning bygge på for at den mikrobiologiske kvaliteten skal være forutsigbar. Påleggene som ble gitt produsenten, dreiet seg om spesielle hygienetiltak. Det hadde imidlertid ikke hjulpet om produksjonsbetingelsene var blitt gjort litt renere, eller mye renere for den saks skyld. Siden penslene ikke hadde krav til sterilitet (og det ville vært urealistisk å fremstille dem sterile, jfr. pkt.1 og 2), burde det umiddelbart ha ringt en varselklokke hos alle med mikrobiologisk kompetanse da de første kontaminerte penslene ble oppdaget: Konserveringen fungerer ikke!

Det skjedde ikke. Produsenten fikk råd som var irrelevante i forhold til kvaliteten av produktet.

Etter produktansvarsloven plikter produsenten å erstatte skade som





Foto: AS Snøgg

hans produkt volder og som skyldes at produktet ikke oppfyller de krav til sikkerhet som en bruker eller allmennheten med rimelighet kan forvente. Dersom denne loven skal kunne gjøres gjeldende overfor produsenten av munnpenslene, må det forutsettes at en hvilken som helst produsent av medisinsk utstyr skal inneha mikrobiologisk kompetanse som overgår kompetansen til landets mikrobiologiske eksperter, og han må ha innsikt nok til å forstå at den forskriften som han er pålagt å rette seg etter, ikke ivaretar den sikkerheten som må forventes av produktet.

PRODUKSJONSKRAV

I utgangspunktet var fukteløsningen i penslene tilfredsstillende konserverv i henhold til farmakopeens krav, men i og med at det ble vekst, kan konserveringen ikke ha fungert i de ferdige pakningene. Dette er en farmasøytisk problemstilling: Hvordan formulere et vannholdig, ikke-sterilt legemiddel med hensyn på konservering slik at den mikrobiologiske kvaliteten vil være forutsigbar ved lagring av preparatet.

Farmasøytisk produksjonskunnskap bygger blant annet på Den europeiske farmakopé, forskrifter om produksjon fra våre nasjonale myndigheter og EUs retningslinjer for god produksjonspraksis. Alle disse produksjonskravene behøver ikke nødvendigvis å bli gjort gjeldende for produksjon av fuktige munnpensler. Viktig er det å sette relevante hygienekrav til produksjonen, og dokumentere at konserveringsegenskapene beholdes gjennom lagringstiden.

Et relevant krav for munnpenselproduksjonen ville være å rutinemessig ta telleprover av produksjonsvannet (*bioburden*) før det antimikrobielle midlet (Vademecum) ble tilsatt. Dette har ikke produsenten fått som krav. Vann er det råstoffet som har størst usikkerhet knyttet til bakterieinnhold, dessuten er dannelse av biofilm *alltid* et problem i produksjonsprosesser hvor det inngår vann. Problemet er desto større når det benyttes springvann, som det ble gjort i dette produktet. (I legemidler brukes det alltid rensset vann.) Ikke rart at det ble funnet biofilm i produksjonsutstyret, eller at *Pseudomonas* ble påvist. *Pseudomonas* er en vanlig vannbakterie.

Når et preparat er tilfredsstillende konservert "tåler det" et visst startantall av mikroorganismer. Det betyr selvfølgelig ikke at konservering kan benyttes til å kamuflere uren produksjon. Det skulle vært satt en alarmgrense ved et bestemt antall CFU i produksjonsvannet, som skulle indikere behov for ekstra rengjøring og desinfeksjon av produksjonsutstyret.

Forfatterne sier, som en konsekvens av de kontaminerte munnpenslene, at *only documented quality-controlled high-level disinfected products and items should be used in the oropharynx*. Dette gir ikke mening for fuktige produkter, som det vel også kan være behov for i munn og svelg. Vannløsninger er ikke utstyr som kvalitetssikres ved *high-level* desinfeksjon.

KONKLUSJON

Forfatterne sier at målet for undersøkelsen blant annet var *to identify critical points in the production process that made the contamination possible, in order to prevent future outbreaks*. Fra et farmasøytisk synspunkt har de ikke klart det.

REFERANSE

(1) *Pseudomonas aeruginosa* contamination of mouth swabs during production causing a major outbreak.

Bjørn G. Iversen et al.
Ann. Clin. Microbiol. Antimicrobials 2007, 6:3

Nettutgave: <http://www.ann-clinmicrob.com/content/6/1/3>