



Indikationen und Wirkstoffe zur antiinfektiösen Therapie sekundär heilender Wunden – Möglichkeiten und Grenzen –

Wundantiseptika sind nur nach sorgfältiger Indikationsstellung anzuwenden. Andernfalls können Störungen der Wundheilung resultieren.

Einführung und Begriffsbestimmung

Während in den letzten Jahren erfolgreich neue Möglichkeiten der Wundbehandlung z. B. durch Entwicklung der Maden- oder VAC-Therapie eingeführt wurden, ist der Einsatz systemischer Antiinfektiva vor allem wegen der weltweit zunehmenden Resistenzentwicklung an seine Grenzen gestoßen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass für alle antiinfektiven Wirkstoffe prinzipiell der Grundsatz gilt, dass sie an den Infektionsort gelangen müssen, was besonders bei Mangel durchblutung und/oder ausgedehnter Nekrosebildung schwer oder nicht erreichbar ist. In diesen Fällen steht die chirurgische Intervention besonders an erster Stelle, parallel unterstützt von lokaler Wirkstoffapplikation. Aber auch lokal applizierte Antibiotika haben in der Wundbehandlung bisher nie den Durchbruch geschafft, was in ihrer lediglich mikrobiostatischen Wirkungsweise bzw. ihrer nur unsicher zu erzielenden Wirkkonzentration vor Ort, der gleichfalls relevanten Resistenzentwicklung und ihrer Zytotoxizität begründet ist. Aus diesen Gründen erhält die Forderung nach Behandlungsalternativen in der antiseptischen Wundbehandlung mit effektiven und zugleich verträglichen Antiseptika ihren besonderen Stellenwert.

Obwohl Antiseptika zu den ersten und ältesten Substanzen zur Wundinfektionsbekämpfung zählen, liegt bis heute ein beträchtliches Defizit evidenzbasierten Wissens zu ihrer Effektivität und Anwendungsindikation vor. Auch eine in den letzten Jahren verstärkte Zuwendung zur Antiseptik und diverse Anwendungsempfehlungen gleichen derzeit fehlendes Wissen über Möglichkeiten und Grenzen der Wundantiseptik nicht aus. Die Ursache hierfür liegt zum einen an der Schwerpunktforschung im Bereich systemischer Antiinfektiva weltweit, zum anderen an der bisher praktisch ausnahmslos empirisch erfolgten Einführung der derzeit aktuellen Antiseptika, was ihre Hauptursache in der Kosten-Nutzen-Relation hat. Demzufolge besteht ein dringender Bedarf an randomisierten klinisch kontrollierten Doppelblindstudien mit allgemein anerkannten Zielparametern im direkten Vergleich mehrerer Verfahren, die eine Bewertung des betreffenden Antiseptikums über die jeweils spezifische Studie hinaus ermöglichen. Ein Beispiel für eine prospektive monozentrische randomisierte kontrollierte und in Parallelgruppen durchgeführte partiell offene klinische Studie ist die Anwendung eines Hydrogels mit liposomalem PVP-Iod bzw. eines Chlorhexidin-haltigen Gazeverbandes auf nicht infizierten frischen Mesh graft-Transplantaten für 3 d bei Brandwunden bzw. für 5 d bei anderen Wunden bei 21 bzw. 14 Patienten. Hierbei erwies sich das Hydrogel dem Gazeverband in der Neopithelisation bei gleichzeitig höherer Wirksamkeit als signifikant überlegen (Reimer et al. 2000).

Bevor für ein Antiseptikum eine klinische Anwendungsstudie in Frage kommt, wird zunächst der Wirksamkeitsnachweis in vitro gefordert. Als Kriterien für die objektive Bewertung der antiseptischen Wirksamkeit eines Präparats wurden Anforderungen an die Wirksamkeit von Antiseptika in vitro erarbeitet. Diese sehen einen Reduktionsfaktor ≥ 5 log-Stufen ohne Belastung und ≥ 3 log-Stufen mit Eiweiß-, Muzin- bzw. Blutbelastung vor (Pitten et al. 2003). Diese Anforderungen werden im Rahmen des europäischen Normungsvorhabens für Antiseptika weiter präzisiert. Es gilt jedoch zu beachten, dass diese Grenzen im Sinne der Wundinfektionstherapie bzw. -prävention am Patienten nicht evidenzbasiert sind, sondern sich empirisch an Grenzwerte internationaler Vereinbarungen zur Desinfektionsmittelprüfung orientieren. Ob ein geforderter Grenzwert von ≥ 5 log-Stufen zur lokalen Wundinfektionstherapie zu hoch oder zu niedrig ist, ist derzeit noch in keiner Studie bewertet worden. Mit Sicherheit ist jedoch die nötige log-Stufenreduktion abhängig vom Erreger, der Art der Wunde und des Anwendungsverfahrens.

Ein weiterer wichtiger Aspekt für die Beurteilung von Wundantiseptika ist die lokale Verträglichkeit. Wichtige Basisinformationen hierzu erhält man aus der Zyto- und Gewebetoxizität, teilweise auch aus der Irritationspotenz. Voraussetzung für den direkten Vergleich ist die Prüfung der Wirkstoffe bzw. Präparate im gleichen anerkannten Testverfahren. Selbstverständlich müssen in vitro-Befunde in Beziehung zur Ergebnissen tierexperimenteller Studien und klinischer Erfahrungen gesetzt werden.

Bei einer Bewertung antiseptischer Wirkstoffe bzw. Präparate zur Therapie sekundär heilender Wunden ist zu berücksichtigen, dass eine optimale Wundbehandlung nur unter Beachtung und Abwägung aller Aspekte des chirurgischen Vorgehens, der hygienischen Maßnahmen einschließlich der Berücksichtigung toxisch/allergischer Risiken erzielbar ist. Das erfordert interdisziplinäre Kooperation und wissenschaftliche Grundlagenarbeit zum Nutzen der klinischen Anwendung.

Antiseptik bedeutet die Abtötung, Inaktivierung und/oder Entfernung von Mikroorganismen (Bakterien, Pilze), Protozoen (z. B. Akanthamoeben), Parasiten (z. B. Krätzmilbe) bzw. Viren, ggf. auch nur eine Vermehrungshemmung, auf der Körperoberfläche mit dem Ziel der Prophylaxe oder Behandlung einer Infektion bzw. Kolonisation mit Hilfe lokal anzuwendender Antiseptika.

Unter Wundantiseptik wird die Anwendung von Antiseptika auf Wunden verstanden. Das schließt begrifflich auch die Anwendung von lokalen Antibiotika ein.

Die aus therapeutischer Indikation eingesetzten Präparate kann man begrifflich als lokale Antiinfektiva von den aus prophylaktischer Indikation eingesetzten Antiseptika abtrennen, was nicht bedeutet, dass es sich jeweils um unterschiedliche Wirkstoffe handeln muss.

Für prophylaktische Aufgabenstellungen werden keimtötende (mikrobiozide) bzw. viruzide Wirkstoffe benötigt. Für therapeutische Indikationen können ggf. vermehrungshemmende (mikrobiostatische) Wirkstoffe ausreichend sein, z. B. in der Therapie von Mykosen. Die antiinfektiöse Therapie sekundär heilender Wunden ist als ein spezieller Indikationsbereich der Antiseptik anzusehen und bedarf des Einsatzes mikrobiozider Wirkstoffe. Hierbei sind antiinfektive mit prophylaktischen Wirkungen fließend miteinander verbunden, d. h. während in einem bestimmten Wundareal noch die Erregerbekämpfung dominiert, überwiegt in einem anderen bereits die Erregerdistanzierung zur Abwehr einer neuerlichen gefährdenden Besiedlung.

Voraussetzungen zur Behandlung sekundär heilender Wunden

Folgende Faktoren sind für die Einleitung einer effektiven Behandlungsstrategie zu berücksichtigen (Kramer et al. 1999, 2001):

- Anamneseerhebung mit allgemeiner Risikoanalyse (Systemerkrankungen)
- Analyse der speziellen Wundverhältnisse (Pathophysiologie, Risiken) der vorliegenden Wunde
- Regelung der Zuständigkeit (Auswahl der Beteiligten im Behandlungsteam je nach Ausmaß)
- Klärung, ob eine Wundinfektion vorliegt (mikrobiologisch, ggf. zusätzlich laborklinisch) oder diese prophylaktisch verhindert werden muss (z. B. bei Immunsuppression)
- Festlegung der Wundbehandlung (chirurgisches Vorgehen, Antiseptik, Auswahl der Wundauflagen, weitere Behandlung)
- interdisziplinärer Erfahrungsaustausch der an der Wundbehandlung beteiligten Berufsgruppen (z. B. Chirurgie, Dermatologie, Phlebologie, Angiologie, Onkologie, Diabetologie, Mikrobiologie, Krankenhaushygiene)
- Dokumentation zur Erfahrungssicherung.

Sofern möglich, sind nicht chirurgisch entstandene Wunden und Hautverletzungen durch geeignetes chirurgisches Vorgehen (Débridement + Antiseptik) in primär heilende Wunden zu überführen.

Erfahrungen der Kiefer-Gesichts-Chirurgie zeigen, dass auch nach einer Wundlatenzzeit von mehr als 6 h, anders als bei der Wundversorgung sonst empfohlen, i. d. Regel durch die besonders gute Durchblutung des Gesichts eine primäre Wundnaht zu komplikationsloser Heilung führt, was auch für chronische Wunden gilt. Besonders bei chronischen Wunden kommt es darauf an, den Circulus vitiosus (z. B. Minderdurchblutung → Nekrose → Infektion → Nekrose) zu durchbrechen. Durch Wundbehandlung (Débridement, Stimulation der Entzündung, ggf. Antiseptik) und gleichzeitige Behandlung der Grundkrankheit ist der chirurgische Eingriff konsequent vorzubereiten. Bei guten Durchblutungsverhältnissen und in Abwesenheit einer floriden Infektion sowie von Nekrosen gelingt auch bei chronischen Wunden durch geeignete chirurgische Techniken (Haut-Muskel-Lappen u. ä.) ein einzeitiger Wundverschluss.

Indikationen der therapeutischen Antiseptik bei sekundär heilenden Wunden

Prinzipell sind folgende Grundsätze einzuhalten:

- Lokale Wundinfektionen werden mit lokalen Antiinfektiva behandelt.
- Systemische Infektionen, die von Wundinfektionen ihren Ausgang nehmen, sowie systemische Infektionen, die zu metastatischen Lokalinfektionen, z. B. Abszessen, führen, werden i. d. Regel in Kombination von systemischen Antiinfektiva mit Antiseptika behandelt.
- Bei gemischten Formen erscheint die Verbindung beider Prinzipien sinnvoll, wobei hierzu aussagekräftige klinische Studien ausstehen.

Eine infizierte Wunde, die im allgemeinen mit einer klinischen Symptomatik einhergeht, muss aus folgenden Gründen antiseptisch behandelt werden:

- Solange eine Wunde infiziert ist, u. U. bereits als Folge entsprechender bakterieller Besiedlung, verzögert sich mit dem Wundheilungsprozess der Heilungsabschluss u. U. mit Defektheilung.
- Die Wundinfektion kann sich weiter ausbreiten und im ungünstigsten Fall in eine Sepsis münden.

Tab. 1: Indikationsbereich lokaler Wundantiinfektiva bei sekundär heilenden Wunden

notwendig	Indikation sinnvoll	keine
<ul style="list-style-type: none"> • Primärversorgung verschmutzter, kontaminierter bzw. infizierter Wunden • Verbrennungswunde • infiziertes Dekubitalulcus • Biss- und Stichwunde • Nachbehandlung sezernierender Wunden • Nachbehandlung chirurgisch eröffneter Abszesse und Phlegmonen • sekundär heilende infizierte Wunden 	<ul style="list-style-type: none"> • große Weichteilverletzungen (Débridement + Antiseptik) • nach Exzision chronischer Entzündungsherde • Gangrän • superinfiziertes Ulcus cruris • Zustand nach Radiotherapie im Operationsfeld 	<ul style="list-style-type: none"> • Wundkolonisation ohne klinische Zeichen einer Infektion • heilende Gelegenheitswunde • einheilendes Mesh graft-Transplantat bzw. frisches Hauttransplantat • abgetrocknete Op.-Wunde (ab 2.Tag)

- Eine Wunde mit Kolonisation oder Infektion durch multi-resistente Erreger (z. B. MRSA) muss saniert werden, um eine Weiterverbreitung der Erreger zu verhindern.

In Tabelle 1 sind typische Indikationen der Antiseptik bei sekundär heilenden Wunden zusammengefasst, wobei die Anwendung in jedem Einzelfall sorgfältig abzuwägen ist.

Speziell bei chronischen Wunden kann die Antiseptik nur nach vorherigem Débridement bzw. chirurgischer Wundrevision erfolgreich sein.

Pointiert kann dieser Sachverhalt so charakterisiert werden: Selbst die perfekte Antiseptik ersetzt nicht die Kunst des chirurgischen Eingriffs, während ein perfekter chirurgischer Eingriff auch bei Auswahl weniger geeigneter lokaler Antinfektiva durchaus erfolgreich sein kann.

Leider wird immer wieder der Fehler begangen, eine unsauber belegte Wunde antiseptisch zu behandeln oder Granulation und Epithelisierung pharmakologisch (durch Salben oder Wundauflagen) fördern zu wollen, ohne sie zuvor chirurgisch, biochirurgisch (Madentherapie) oder gegebenenfalls enzymatisch zu débridieren.

Bezüglich des enzymatischen Wunddébridements bei kolonisierten/infizierten Wunden lässt allerdings die bisher veröffentlichte Literatur keine abschließende Bewertung zu. Im Gegenteil, aus theoretischer Überlegung müsste die Anwendung eines enzymatischen Débridements ohne tägliche Wundkontrolle und mechanische Abtragung des gebildeten Detritus kritisch gesehen werden, da durch Auflösung bestehender Strukturen Nährböden mit idealen Voraussetzungen zur Erregervermehrung entstehen. Als proteolytisch-enzymatische Substanzen werden hauptsächlich Fibrinolyse, DNase (meist als Kombination Fibrinolyse/DNase), Papain (selten), Clostridiopeptidase A (Collagenase) und experimentell Enzymkombinationen aus *Euphausia superba* (antarktischer Krill) eingesetzt. Wie unterschiedlich und widersprüchlich die Ergebnisse von klinischen Studien sind, soll im Folgenden dargestellt werden. Eine rezente Studie im Journal „Burns“ (Ozcan et al. 2002) vergleicht die enzymatische Wundreinigung mittels Clostridiopeptidase A an 78 Verbrennungspatienten gegen ein chirurgisches Wunddébridement an 41 Verbrennungspatienten. 37 % der Patienten in der Enzymgruppe entwickelten eine Wundinfektion. Nach Ausschluss der Infektionspatienten berichten die Autoren keinen Unterschied in chirurgisch vs. enzymatisch behandelter Patienten. Eine Untersuchung von Fibrinolyse/DNase an 42 Patienten mit infizierten Wunden zeigte nach 12-14 d bei allen Patienten saubere Wundverhältnisse mit guter Granulation (Schwarz 1981). Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie an 84 Patienten mit Beinulzera, die über 21 d mit Fibrinolyse, DNase, oder Placebo behandelt wurden. Zwischen den Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden (Falabella et al. 1998). Nach dem Erscheinen von 3 Arbeiten einer niederländischen Arbeits-

gruppe zur Krillanwendung gab es ab 1998 keine Publikationen dieser Gruppe zu dieser Thematik. Die einzige klinische Studie mit proteolytischem Enzym des arktischen Krills *Euphausia superba* vergleicht in einer randomisierten kontrollierten Studie an 31 Patienten mit venösen Beinulzera Krill-Enzym vs. einer nicht-enzymatischen „Routine-Behandlung“. Die Dauer der Wundreinigung betrug in der Krill-Gruppe 7 d, in der Kontrollgruppe 10 d. Die Autoren berichten über keine Nebenwirkungen durch den Einsatz von Krill-Enzym (Westerhof et al. 1990). Trotz der aussichtsreichen Ergebnisse erfolgten keine weiteren klinischen Studien zu diesem Verfahren. Zudem ist bemerkenswert, dass außer in einer Studie, in der Infektionen als Nebenwirkung zum Studienausschluss von Patienten führten, keine Studie mit mikrobiologischer Untersuchung der Wunden durchgeführt wurde und somit bis heute keine Aussagen zum Erregerverhalten auf proteolytisch behandelten Wunden anzutreffen sind.

Finden sich im Spätstadium einer Wundheilungsstörung trockene Nekrosen, ist jegliche lokale Behandlung außer der chirurgischen Nekrosektomie als falsch zu bezeichnen. Ist die Wunde sauber, also frei von Belägen und Schorfbildungen, soll die Granulation gefördert werden. Ist der Wundgrund vollständig granuliert, muss die Epithelisierung angeregt werden.

Wurde die Entscheidung zur lokalen antiinfektiösen Therapie getroffen, ist der klinische Erfolg mindestens 1 x täglich sorgfältig zu bewerten, möglichst ergänzt durch mikrobiologische Diagnostik, um die Anwendungsdauer auf das erforderliche Minimum zu begrenzen (meist reichen 2-6 d). Leider werden in der Praxis lokale Antinfektiva ohne Berücksichtigung des Therapieerfolgs nicht selten Wochen und Monate (bei chronischen Wunden) angewendet, ohne die eigentliche Ursache der schlechten Wundheilung zu behandeln. Das induziert letztendlich auch bei gut verträglichen Präparaten eine verzögerte Wundheilung und verdächtigt das Antinfektivum zu Unrecht der Wirkungslosigkeit.

Lokale versus systemische Antinfektiva

Die lokale Anwendung systemischer Antinfektiva bei der Therapie von Wundinfektionen ist in mehrfacher Hinsicht problematisch und daher abzulehnen:

- unzureichende Wirksamkeit durch ungenügende Konzentration in der Infektionszone (mangelnde Gefäßversorgung, Gewebeazidose, Substanzabbau)
- schnelle Resistenzentwicklung
- Selektion resistenter Stämme mit Verbreitungsgefahr
- allergische Reaktionen
- irritativ/toxische Gewebeeffekte.

Antiseptik anstatt antimikrobielle Chemotherapie muss immer dann in Betracht gezogen werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Das lokale Antiinfektivum muss am Infektionsherd die Effektivität von systemischen Antiinfektiva erreichen, d.h. am Infektionsort muss für den Zielerreger zumindest die minimale mikrobiozide Konzentration gewährleistet sein. Bei der Auswahl des Antiseptikums ist mikrobiozid wirkenden lokalen Antiinfektiva der Vorzug zu geben.
- Die lokale Anwendung muss möglichst frei von unerwünschten Wirkungen sein. Das setzt insbesondere voraus, dass der Prozess der Wundheilung – Bildung von Granulationsgewebe und/oder Reepithelisation – nicht durch zytotoxische Effekte verzögert und die Qualität der Narbenbildung nicht beeinträchtigt wird.
- Es wäre wünschenswert, dass der Prozess der Wundheilung durch wundheilungsfördernde Zusätze im antiseptischen Präparat unterstützt wird. Hierfür kommen als klassische Wirkstoffe Allantoin und Thiocyanat in Frage, weil sie die Verträglichkeit antimikrobieller Wirkstoffe verbessern, nachgewiesen im HET-CAM und im Explantationstest (Kramer unveröff.) und die Wundheilung fördern (Kramer et al. 1998). Bemerkenswerterweise wird auch von den zur Biochirurgie eingesetzten Maden Thiocyanat in das umgebende Milieu abgegeben, was ein wesentlicher Faktor für die gute Wundheilung bei der Madentherapie sein dürfte (s.u.). Inwieweit die Wundheilung fördernde Wachstumsfaktoren für eine Kombination mit lokalen Antiinfektiva in Betracht kommen, ist u. W. bisher nicht untersucht. Insgesamt beinhaltet die zuletzt genannte Zielsetzung ein großes Entwicklungspotential.

Bei richtiger Wirkstoffauswahl besitzen lokale Antiinfektiva im Vergleich zu systemischen Antiinfektiva folgende Vorteile:

- Sie wirken im Gegensatz zu den meisten systemischen Antiinfektiva, die nur mikrobiostatisch wirken, mikrobiozid, woraus prinzipiell in vivo eine effektivere Eradikation der Mikroorganismen abgeleitet werden kann.
- Ein weiterer Vorteil ist die auf Grund des mikrobioziden Wirkungsmechanismus fehlende mikrobielle Resistenzentwicklung.
- Sofern antiseptische Wirkstoffe mit fehlender oder geringer Resorption aus der Wunde eingesetzt werden, können lokal antiseptisch wirksame Gewebespiegel erreicht werden, ohne

Tab. 2: Therapeutische Breite ausgewählter mikrobiozider Wirkstoffe

Wirkstoff	S. aureus	P. aeruginosa	berechnet für Einwirkzeit
Chlorhexidin	0,9	0,9	
Octenidindihydrochlorid	3,2	3,2	
Benzalkoniumchlorid	8,0	2,0	5 min
Formaldehyd	15,9	8,2	
PVP-Iod	500	1000	
Polihexanid	25000	200,3	
Kaliumpermanganat	1,5	6	
Benzethoniumchlorid	10	0,5	10 min
Iod (wässrige Lösung)	280	425	

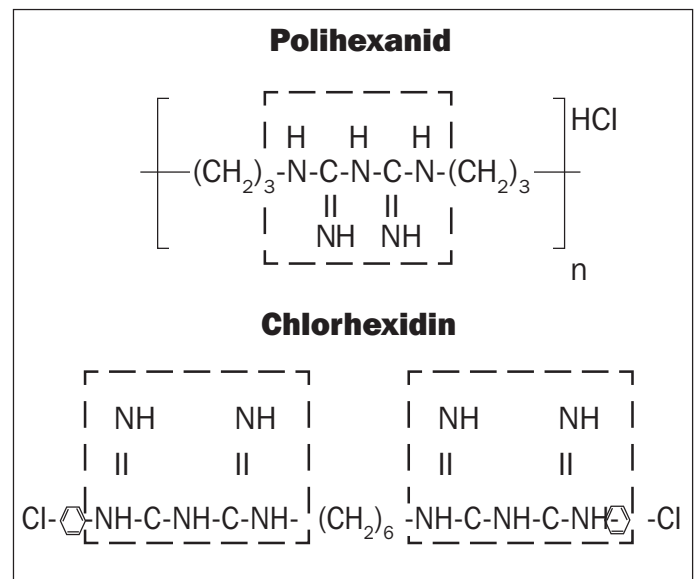


Abb. 1: Vergleich der Strukturformeln von Polihexanid und Chlorhexidin (die identischen Molekülstrukturen sind durch Umrahmung gekennzeichnet)

dass der übrige Organismus mit dem Wirkstoff belastet wird; dadurch reduziert sich das Risiko systemischer Nebenwirkungen, wie sie für eine Reihe systemischer Antiinfektiva bekannt sind.

- Im Unterschied zu den systemischen Antiinfektiva stehen bei modernen Wundantiseptika Wirkstoffe ohne allergene Risiken zur Verfügung.
- Je nach antiseptischem Wirkstoff ist die Gewebeerträglichkeit z. T. deutlich besser als bei systemischen Antiinfektiva, das betrifft insbesondere die sog. Lokalantibiotika (Kramer et al. 2002)

Auswahlkriterien für Wundantiseptika

Bei der Auswahl von Wundantiseptika sind in erster Linie folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Mikrobiozide Wirksamkeit in vitro einschließlich der Überprüfung der Wirkungsbeeinflussung durch Eiweiß, Blut und pH-Veränderungen
- Wirkungslatenz (Geschwindigkeit der Wirkungsentfaltung)
- Effektivität in klinischen Studien (hier ist das gegenwärtige Defizit für randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien schrittweise abzubauen)
- mikrobielle Resistenzentwicklung
- Wundverträglichkeit
- allergene und irritativ/toxische Potenz
- Risiko systemischer Nebenwirkungen.

Empfehlungen zur Anwendung lokaler Wundantiseptiva müssen auf dem Nachweis der mikrobioziden Wirksamkeit unter den zu erwartenden Belastungen im vorgesehenen Anwendungsbiotop basieren.

Tab. 3: Zytotoxizität ausgewählter lokaler Antiinfektiva im Vergleich zu Polymyxin und Azidamphenicol

Wirkstoff bzw. Präparat	IC ₅₀	Quotient aus IC ₅₀ (%) und Anwendungskonz.
PVP-Iod®	0,3	0,03 - 0,3
Polihexanid	0,005	0,05
Polymyxin B	0,05	0,05
Tosylchloramidnatrium	0,025	0,05
Ethanol	2,5	0,04
Propan-2-ol	1,7	0,03
Propan-1-ol	0,8	0,01
Chlorhexidindigluconat	0,007	≤0,01
Azidamphenicol	< 0,01	< 0,01
Benzalkoniumchlorid	0,0001	0,001
Wasserstoffperoxid	0,0001	0,001
Octenidindihydrochlorid	0,00003	0,0003

Eine lediglich vermehrungshemmende (mikrobiostatische) Wirksamkeit, wie vielfach bei systemischen Antiinfektiva, ist speziell in Wundgebieten mit unzureichender Durchblutung und Belägen nicht als ausreichend anzusehen.

Die eingangs genannten Kriterien für die als erforderlich anzusehende mikrobiostatische Wirksamkeit im quantitativen Suspensionstest von ≥ 5 log ohne bzw. ≥ 3 log mit Belastung werden von den derzeit am häufigsten angewandten Wirkstoffen PVP-Iod, Octenidindihydrochlorid und Polihexanid erfüllt, jedoch nicht z. B. von Mercurochrom, Wasserstoffperoxid und Farbstoffen. Der Wirkstoff Taurolidin weist insofern eine Besonderheit auf, als er auf Grund seines Wirkungsmechanismus einer langsamen Formaldehydabspaltung (Reding u. Pfirrmann 1995) in vitro die erforderliche bakteriozide Wirksamkeit erst nach Einwirkungszeiten zwischen 6 und 24 h entfaltet (Skripitz u. Werner 1994). Damit ist eine antiseptische Effektivität nur bei einer Langzeitapplikation, z. B. bei kontinuierlicher Spül-Saug-Drainage einer lavagebedürftigen Peritonitis, als Monotherapie oder in Kombination mit systemischen Antiinfektiva erreichbar. Taurolidin wird auf Grund der geringen Molekülgröße rasch resorbiert, woraus eine Wirksamkeit auch in der tela subserosa resultiert. Zusätzlich zur antiseptischen Wirksamkeit (Traub et al. 1993) gilt als eigentlicher Angriffspunkt von Taurolidin der Proteinanteil des Protein-Lipopolysaccharid-Komplexes von Bakterien und Pilzen. Die Zellmembrananteile werden chemisch vernetzt, so dass eine durch sie induzierte Freisetzung von Entzündungsmediatoren (TNF- α , Interleukin-1) reduziert werden soll. Experimentell konnte gezeigt werden, dass die intraperitoneale oder systemische Gabe von Taurolidin sowohl die sepsisinduzierten Serumspiegel von TNF- α und Interleukin-1 senkt als auch die Überlebensrate nach Peritonitisinduktion signifikant erhöht (Bedrosian et al. 1991, Billing et al. 1992, Reding u. Pfirrmann 1995, Willats et al. 1995, Rosman et al. 1996).

Ein Auswahlkriterium von bestenfalls orientierender Bedeutung ist die therapeutische Breite, berechnet als Quotient von minimaler mikrobiostatischer Konzentration (MMK) und Säugetiertoxizität (LD₅₀).

Beim Vergleich der Quotienten von oraler LD₅₀ (in mmol/kg KM) für die Species Ratte und MMK (in mmol/l) für *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* ergibt sich eine vergleichsweise günstige therapeutische Breite für die Wirkstoffe PVP-Iod und Polihexanid (Tab. 2).

Bei einem Vergleich der Strukturformeln von Polihexanid und Chlorhexidin (Abb. 1) wird die Strukturabhängigkeit der therapeutischen Breite beider Wirkstoffe deutlich. Die aktive Struktur ist bei beiden Wirkstoffen identisch. Der Unterschied besteht in den Chlorphenylresten bei Chlorhexidin, die vermutlich für die toxische Potenz verantwortlich sind. Im Unterschied dazu ist Polihexanid das erste bekannte Wundantiseptikum mit einem selektiven Wirkungsmechanismus. Dieser beruht auf einer starken Wirkung auf saure Phospholipide bakterieller Zellmembranen aber nur sehr geringer Wirkung auf neutrale Phospholipide humaner Zellmembranen (Ikeda et al. 1983).

Für Wundantiseptika ist die Zyto- und Gewebetoxizität ein wichtiges Auswahlkriterium.

Im Unterschied dazu dürfte die Irritationspotenz nur indirekt von Einfluss sein.

Für moderne lokale Antiinfektiva ist die traditionelle Auffassung nicht mehr zutreffend, wonach Xenobiotika generell zytotoxischer als Antibiotika sind (Tab. 3). In der FL-Zellkultur besaß PVP-Iod-Lösung die geringste Zytotoxizität, gefolgt von Polihexanid, Polymyxin B und Tosylchloramidnatrium mit jeweils identischen Quotienten. Taurolidin stellt eine Besonderheit dar, weil selbst bei komplettem Ersatz des Zellkulturmediums (MEM) durch Taurolidin 2 % Lösung keine zytotoxische Wirkung im Vergleich zur Kontrolle feststellbar war.

Mit dem Zytotoxizitätstest ist die Voraussage der oralen Säugetiertoxizität (LD₅₀) für etwa 83 % getesteter Wirkstoffe im Dosisbereich von 1-25 mmol/kg KM möglich (Halle 1993). Das Merkmal der Zytotoxizität erscheint jedoch zur Voraussage der Wundverträglichkeit auf Grund der hohen Empfindlichkeit der Monolayerschicht und wegen ihrer fehlenden Gewebematrix ungeeignet, was sich

Tab. 4: Zellwachstum aus Explantaten vom Peritoneum neonataler Ratten nach Stoffeinwirkung (Kramer et al. 1998)

Präparat (Einwirkungszeit)	Zahl der Explantate	Explantationsrate ¹ [%]	Wachstumsrate ¹ [%]
30 min			
Betasisodona®Lösung unv.	48	49,4	25,7
0,2 % Lavasept®	96	96,9	24,2
0,1 % Lavasept®	48	100	24,7
0,05 % Lavasept®	48	100	48,1
Octenisept® unv. unv.	24	0	0
5 min			
Betasisodona®Lösung unv.	96	98,9	42,4*
0,2 % Lavasept®	120	99,2	62,7
10 % Octenisept®	48	16,7	einzelne Zellen
1 % Polymyxin B	24	25,0	3,7*
Skinsept® mucosa unv.	28	0	0
2 min			
60 % Isopropanol	24	44,3	14,5
1 min			
Betasisodona®Lösung unv.	120	100	62,5*
0,5 % Chlorhexidindigluconat	24	0	0
0,05 % Chlorhexidindigluconat	47	91,5	59,1
80 % Ethanol	24	95,8	71,0
70 % Ethanol	48	100	73,5
0,2 % Lavasept®	120	98,0	77,4
0,1 % Lavasept®	24	100	71,0
60 % Isopropanol	48	81,3	49,5*
1 % Polymyxin B	24	100	35,5*
Skinsept® mucosa unv.	28	35,9	3,2*
2 % Taurolidin	28	95,8	43,3*
30 s			
10 % Octenisept®	24	0	0

¹jeweilige Kontrollen = 100 %

* signifikant verschieden gegenüber 0,2 % Lavasept bei gleicher Einwirkungszeit (U-Test), p ≤ 0,05 unv. → unverdünnt

in einem Vergleich mit Ergebnissen im Phytotoxtest, d. h. der Einwirkung von Prüfsubstanzen auf keimende Kressesamen, abzeichnet (Kramer et al. 1995). Deshalb haben wir den Explantationstest von Kallenberger et al. (1991) als spezielle Form eines Gewebekulturtoxizitätstests weiterentwickelt (Kramer et al. 1998). In Übereinstimmung zum Zytotoxizitätstest wurden die günstigsten Resultate mit Polihexanid, PVP-Iod-Lösung, Ethanol und Taurolidin erhalten, wobei Polihexanid in diesem Prüfmodell PVP-Iod-Lösung an Verträglichkeit deutlich überlegen war (Tab. 4).

Diese Befunde stehen in Übereinstimmung zur Irritationspotenz im Hühnereitest an der Chorioallantoismembran (HET-CAM), in dem Polihexanid 0,02 %ig nicht nur PVP-Iod-Lösung, sondern auch der Mehrzahl antibiotischer Augentropfen an lokaler Verträglichkeit überlegen war (Tab. 5, weitere Befunde bei Kramer u. Rudolph 2002) sowie zu Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen zur Wundheilungsbeeinflussung (Tab. 6). Eine endgültige Entscheidung ist in jedem Fall erst nach der klinischen Prüfung am Patienten möglich.

Zusammenfassende Bewertung ausgewählter mikrobiozider Wirkstoffe in Hinblick auf ihre Anwendbarkeit zur therapeutischen Wundantiseptik

Bei gleichzeitiger Berücksichtigung von in vitro, tierexperimentellen und klinischen Ergebnissen ergibt sich eine relativ einheitliche Bewertung der zur Wundantiseptik infrage kommenden Wirkstoffe (Tab. 7, vgl. auch Kramer et al. im Druck).

Für konventionelle akute Wunden sind beim gegenwärtigen Wissensstand PVP-Iod und Octenidin als Wirkstoffe der Wahl einzuordnen und einander als prinzipiell gleichwertig zu beurteilen. Für chronische schlecht heilende Wunden und für Verbrennungswunden II. Grades ist Polihexanid als Mittel der 1. Wahl anzusehen. Auf Verbrennungswunden III. Grades sind bis zur Transplantation PVP-Iod, Octenidin oder Polihexanid, nach Transplantation jedoch nur Polihexanid anwendbar (andernfalls Risiko der Transplantatabstoßung).

Tab. 5: Reizwirkung antibiotischer Augentropfen und zum Vergleich geprüfter Antiseptika im Hühnereitest an der Chorioallantoismembran (Kramer u. Behrens-Baumann 1997)

Prüfsubstanz	Wirkstoff (Gehalt in %)	Reizantwort ¹ nach min (n)		
		0,5	2	5
Albucid®	Sulfacetamid (15)	0 (6)	0 (6)	0 (6)
Dispaphenicol®	Chloramphenicol (0,5)	0 (1) 1a (8)	0 (1) 1a (8)	1a (3) 2a (6)
Floxal®	Ofloxacin (0,3)	0 (4) 1a (2)	0 (4) 1a (2)	0 (3) 1a (3)
Kanamytex®	Kanamycinsulfat (0,62)	0 (2) 1a (6)	0 (2) 1a (6)	0 (2) 1a (6)
Posifenicol®	Azidamphenicol (1)	0 (6) 1a (3)	0 (4) 1a (1) 1c (3) 2a (1)	0 (2) 1a (2) 1c (1) 2a (4)
Refobacin®	Gentamycinsulfat (0,5)	0 (3)	0(1) 1a (2)	0 (1) 1a (2)
Tobramaxin®	Tobramycin (0,3)	0 (2) 1a (3) 1c (1)	0 (1) 1a (2) 1c (3)	0 (1) 1a (2) 1c (3)
Lavasept®	Polihexanid (0,02) (0,04)	0 (13) 1a (4) 0 (3)	0 (13) 1a (4) 2a (3)	0 (13) 1a (4) 2a (3)
Betaisodona®-Lösung	PVP-Iod (0,1) (0,25) (1,0)	0 (3) 1a (4) 2a (2) 1a (1) 2a (2) 1a (1) 2a (3)	0 (3) 1a (4) 2a (2) 1a (1) 2a (2) 1b (1) 2b (3)	0 (3) 1a (4) 2a (2) 1a (1) 2a (2) 1b (1) 2b (3)
Octenisept®	Octenidin (0,001) (0,0025) (0,005) (0,01)	0 (5) 1a (2) 1b (2) 2a (3)	0 (5) 1a (2) 1c (2) 2b (3)	0 (5) 1a (2) 2a (2) 2b (3)

¹ **Bewertungsschema:** (n) → Anzahl der geprüften Eier

	a	b	c
Hyperämie = 1	gering	mäßig	stark
Hämorrhagie = 2	vereinzelt	häufig	massenhaft

1. Wirkstoffe zur kurzzeitigen Anwendung (z. B. auf Grund mikrobieller Kontamination nach Trauma oder auf kolonisierten oder infizierten Wunden)

Für die Versorgung verunreinigter Verletzungen ist bei guter Zugänglichkeit und intakter Gewebepfusion im Allgemeinen eine einmalige Antiseptik ausreichend. Bei klinisch manifester Wundinfektion ist die Antiseptik nur so lange durchzuführen, wie Zeichen einer Wundinfektion vorliegen (max. 5-7 d).

Iodophore

PVP-Iod ist gegen die Breite des erforderlichen Erregerspektrums zuverlässig mikrobiozid wirksam und auf Grund der raschen Sofortwirkung und der in vitro nachgewiesenen Inhibition von Entzündungsmediatoren (Expressi-

on bakterieller Exotoxine, Hemmung überschießender Mediatorfreisetzung, Verringerung humaner Immuneffektorzellen, Inaktivierung gewebezerstörender Enzyme; König et al. 1997) als ein Wirkstoff der Wahl für oberflächliche Wunden anzusehen. Es kann aber auch zur kurzfristigen Spülung tiefer Wunden einschließlich Körperhöhlen (z. B. bei Pleuraempyem), in diesem Fall 1:10 verdünnt, mit guten Resultaten angewendet werden (Neef et al. 1996, Stobernack u. Achatzy 1996, ETRS 1997).

Allerdings sind bei Iodophoren folgende Kontraindikationen zu beachten: Hyperthyreote Schilddrüsenerkrankungen, Dermatitis herpetiformis Duhring, Überempfindlichkeit gegen Iod sowie Anwendung vor und nach Radioiodtherapie. Bei folgenden Situatio-

Tab. 6: Einfluss lokaler Antiinfektiva auf tierexperimentelle Wunden

Wirkstoff/ Applikationsgrundlage	Prüfkonzentration (%)	Species	Wundheilung	Literatur
Bacitracin + Polymycin B + Neomycin/Salbe	200 IE 5000 IE 0,5	Meerschweinchen	Verzögerung (nicht signifikant)	Bolton et al. (1985)
Benzalkoniumchlorid/ Wasser	0,1 0,15	Meerschweinchen	Verzögerung (nicht signifikant) Verzögerung (p < 0,05)	
Benzoylperoxid/Lösung	20	Meerschweinchen	Verzögerung (p < 0,05)	
Chloramphenicol/Salbe	1 und 2	Meerschweinchen/ Brandwunde	Verzögerung (p = 0,01)	Kramer et al. (1980)
Chlorhexidin-haltige Formulierungen	0,05 - 0,2 0,05/2x tgl. 0,5	Meerschweinchen	Verzögerung (nicht signifikant) Verzögerung (p < 0,05) Verzögerung (p < 0,05)	Bolton et al. (1985)
Chlorhexidinguconat/Wasser			Verzögerung (p < 0,05)	
Chlorhexidin	0,1	Ratte	Hemmung von Granulation, Wundheilungsver- zögerung	Helldén et al. (1974), Möbacken u. Wengström (1974), Paunio et al. (1978), Basetti u. Kallenberger (1980)
Chlorhexidindiguconat + Heilbuttleberöl/Salbe	0,5	Meerschweinchen	keine Differenz zur Kontrolle	Kramer et al. (1992)
Ethanol	70	Maus	Förderung (p < 0,05)	Kramer et al. (1987)
Gentamycin/Salbe	1	Meerschweinchen/ Brandwunde	Verzögerung (p < 0,05)	Kramer et al. (1980)
Lavasept®	0,2		Förderung (p < 0,01)	
PVP-Iod (Braunol®)	2 5	Meerschweinchen	Förderung (p < 0,01) Hemmung (nicht signifikant)	Kallenberger et al. (1991)
Silbersulfadiazin	1	Schwein, Meerschweinchen, Ratte	ungestörte Epithelisierung Verzögerung (nicht signifikant)	Geronemus et al. (1973) Bolton et al. (1985), Buleson u. Eiseman (1973)
Wasserstoffperoxid	3 3 - 10 0,1	Ratte Meerschweinchen Meerschweinchen/ Brandwunde	Förderung Verzögerung (nicht signifikant) ungestörte Heilung	Gruber et al. (1975) Bolton et al. (1985) Kramer et al. 1984)
Xanthocillin/Puder		Meerschweinchen/ Brandwunde	Verzögerung (nicht signifikant)	Kramer et al. (1980)

nen ist die Anwendung sorgfältig abzuwägen und ggf. die Schilddrüsenfunktion zu kontrollieren: blande Knotenstrumen – bei Ausschluss einer Autonomie ist die Anwendung unbedenklich –, Gravidität, Stillzeit, großflächige Anwendung bei Früh- und Neugeborenen sowie bei Säuglingen bis zum 6. Lebensmonat.

Octenidin

Octenidindihydrochlorid ist in seiner mikrobioziden Wirksamkeit PVP-Iod vergleichbar, wobei allerdings keine

Wirkung gegen Sporen vorhanden ist. Die Wirkung gegen Protozoen ist u.W. bisher nicht untersucht.

Im Unterschied zu PVP-Iod findet aus Wunden keine Resorption statt (Kramer 2001). Bei dermalen Applikationen am Versuchstier ergaben sich analog wie bei einem PVP-Iod-basierten Präparat keine Hinweise auf systemische Nebenwirkungen einschließlich neurotoxischer Reaktionen (Kramer et al. 2003). Damit ergeben sich beim derzeitigen Wissensstand keine Anhaltspunkte für toxisch-resorptive Risiken.

Tab. 7: Merkmale obsoleter oder entbehrlicher Wirkstoffe zur Wundantiseptik (aus Kramer et al. im Druck)

Wirkstoff	Vorteile	Nachteile	Eignung zur Wundantiseptik
8-Chinolinol	keine	unzureichend wirksam, hoch zytotoxisch, mutagen, neurotoxisch, allergen, tierexp. carcinogen	entbehrlich
Chloramin T	keine, gering zytotoxisch	unzureichend wirksam, Inaktivierung durch Blut, allergen	entbehrlich
Chlorhexidin	Remanenz	Wirkungsschwächen, zytotoxisch, mutagen, reversible prämaligne Alterationen in der Mundhöhle/Ratte, Anaphylaxie, neurotoxisch, Resorption?	entbehrlich, keine Anwendung in Peritonealhöhle
Ethanol	10 %ig Förderung der Wundheilung in vitro	70 %ig Brennen	10 %ig als Kombinationspartner für Antiseptika geeignet, 70-80 %ig bei nicht vorhandenen Alternativen (z. B. auf Reisen) auch als Monowirkstoff anwendbar
Ethacridinlactat	keine	allergen, Wundheilungshemmung, in vitro mutagen, im Vergleich zu modernen Antiseptika deutlich toxischer (sc LD ₅₀ etwa 1/20 von PVP-Iod), unzureichend wirksam, Resistenzentwicklung, instabil unter Lichteinwirkung	obsolet
Farbstoffe	keine	unzureichend wirksam, lokal unverträglich, z. T. systemische Risiken z. T. Teratogen (Methylrosanilin)	obsolet
Nitrofurale	keine	unzureichend wirksam, mutagen, allergen, induzierte benigne Tumoren, Resorption aus Wunden, Resistenzentwicklung möglich	entbehrlich
organische Quecksilberverbindungen	keine	erregerabhängig z. T. unwirksam, systemische Nebenwirkungen, Sensibilisierung, Umweltbelastung	obsolet
Quats	keine	unzureichend wirksam, zytotoxisch, resorptive Risiken, Resistenzentwicklung möglich	entbehrlich
Silbersulfadiazin	vorübergehend angenehm kühlend	in vitro unzureichend mikrobiozid wirksam, Resistenzentwicklung, zytotoxisch, systemische Risiken, allergen, Bildung störender Eiweiß-Wundsekret-Komplexes (Schorf)	entbehrlich
Wasserstoffperoxid 3 %	Reinigung intakter Haut z. B. von Blutresten durch O ₂ -Bildung	unzureichend wirksam, Inaktivierung durch Blut, zytotoxisch	entbehrlich

Der In-vitro-Toxizität von Octenisept® widersprechen klinische Erfahrungsberichte bei der antiseptischen Primäerversorgung von Schürf-, Biss- und Schnittwunden sowie der Anwendung 1:1 verdünnter Lösung bei schwerer Verbrennung (Schülke u. Mayr GmbH 1997). In der Zellkultur wurde mit der Neutralrot-Methode jedoch überraschend festgestellt, dass ein unverdünntes Octenidin-Präparat im Vergleich zu verdünnten Lösungen geringer zytotoxisch war. Allerdings ergab sich bei Prüfung mit der MMT-Methode (Aktivitätsmessung der mitochondrialen Lactatdehydrogenase) und im Wachstumsinhibitionstest (Messung der Proteinsynthese und Proliferationsrate) die erwartete Konzentrationsabhängigkeit, d.h. Abnahme der Zytotoxizität mit steigender Verdünnung. Vermutlich liegt der fehlenden Freisetzung von Neutralrot aus den Lysosomen eine Wechselwirkung von

Zellen und Matrixbestandteilen mit Octenidin zugrunde, eine bisher für ein Antiseptikum unbekanntes Wirkung. Darin könnte sich auch die bessere klinische Verträglichkeit von Octenidin im Vergleich zu dessen Zytotoxizität erklären, indem durch den Wirkstoff quasi ein künstlicher Wundverschluss mit verzögerter Wirkstofffreisetzung herbeigeführt wird (Müller et al. in Vorb.). Die weitere Abklärung ist nur in placebokontrollierten Doppelblindstudien möglich.

Sowohl für Octenidin- als auch für PVP-Iod-haltige Präparate sollten Okklusivanwendungen, z. B. in Verbindung mit Verbänden oder speziellen Wundauflagen, nur nach Herstellerempfehlung (mit Gutachten) durchgeführt werden (Kramer et al. im Druck).

Alkohole

Ethanol kann prinzipiell auf Wunden angewendet werden (z.B. wird seine Anwendung zur Nabelschnurantisep- tik durch unsere In-vitro-Befunde im Explantationstest gestützt; Kramer et al. 1998). Allerdings wird Ethanol zur Wundantiseptik aus Akzeptanzgründen (Brennen) nur im Ausnahmefall bzw. nur als Kombinationspartner im Konzentrationsbereich bis 10 % in Betracht kommen. Im Unterschied dazu sind Propanole und Phenoxyetha- nole wegen ihrer Zytotoxizität und Resorptionstoxizität nicht als Wirkstoffe für Wundantiseptika zu empfehlen.

2. Wirkstoffe zur wiederholten Anwendung auf chro- nischen schlecht heilenden bzw. empfindlichen Wun- den

Zielsetzung der Antiseptik ist die Unterbrechung des circulus vitiosus Kolonisation–Infektion–Rekolo- nisation –Reinfektion–Wundheilungsverzögerung.

Polihexanid

Die mikrobiozide Wirkung von Polihexanid tritt erregen- und konzentrationsabhängig vergleichsweise langsam ein (0,04 %ig in vitro innerhalb von 5-20 Min.; Werner 1992). Initial sollte daher bei verschmutzten und stark vereiterten Wunden die Anwendung mit 0,04 % Poli- hexanid begonnen werden. Der Wirkstoff ist weder viruzid noch sporozid wirksam. Die akanthamöbozide Wirkung wird bei der Therapie der Akanthamöbenkeratitis genutzt (Literatur bei Kramer et al. im Druck).

Auf Grund der Gewebeverträglichkeit und der klinisch offensichtlichen Wundheilungsförderung ist Poli- hexanid als Mittel der 1. Wahl für schlecht heilende chronische bzw. für sehr empfindliche Wunden (z. B. Verbrennungswunden 2. Grades) sowie für Lavagen einzuordnen (Roth et al. 1985, Kallenberger et al. 1991, Kramer u. Willenegger 1994, Willenegger 1994, 1995, Kramer et al. 1998, Kramer 2001, Schmit-Neu- erburg et al.2001, Kramer et al. im Druck).

Es ist zu berücksichtigen, dass die im quantitativen Sus- pensionstest geforderte Keimzahlverminderung um 5 log- Stufen in Abhängigkeit vom Prüfkeim erst nach 10-25 Min. erreicht wird (Werner 1992). Als Anwendungskon- zentration zur Lavage und wiederholten Anwendung auf Wunden ist 0,02 % Polihexanid in Ringer-Lösung effek- tiv und verträglich. Auf Grund der guten Verträglichkeit und des fehlenden irritativen Potenzials ist eine Anwen- dung von Polihexanid auch unter semiokklusiver oder okklusiver Abdeckung möglich (Bruck et al. 2000).

Eine Aussage über die Resorption des Wirkstoffes Poli- hexanid und damit über die Risiken einer systemischen Aufnahme bei einer längerzeitigen Anwendung auf der Wunde kann derzeit nicht gemacht werden, da die bisher zur Verfügung stehenden Analysemethoden nicht aus- reichend sensitiv sind (Erfassungsgröße > 10ppm).

Auf Grund tierexperimenteller Befunde ist die Anwen- dung von Polihexanid zur Peritonealspülung wegen Un- verträglichkeit analog wie für Iodophore und Octenidin- dihydrochlorid beim derzeitigen Wissensstand als kontra-

indiziert anzusehen (Berg 2000). In gleicher Weise kommt Polihexanid wegen seiner Knorpeltoxizität nicht im für die Wundantiseptik üblichen Konzentrationsbereich von 0,04 und 0,02 % zur antiseptischen Gelenkspülung in Betracht (Ganzer et al. 2001). 0,005 %ig ist Polihexanid bei noch gesicherter antiseptischer Wirksamkeit in vitro knorpelverträglich (Müller u. Kramer, submitted)

Taurolidin

Sofern die für die Wirkungsentfaltung benötigte Einwir- kungszeit von Taurolidin (>6h) gewährleistet ist, steht seiner Anwendung aus toxikologischen Gründen nichts im Weg (Lorenz et al. 1965). Ggf. kann die gleichzeitige Induktion einer Tumorapoptose von therapeutischer Be- deutung sein (Jacobi 2003).

3. Obsolete oder entbehrliche Wirkstoffe

Darunter müssen alle Substanzen und Substanzgemische genannt werden, die aus Gründen unsicherer Wirksam- keit, kritischer Zytotoxizität, Irritations- und Allergie- potential, Schmerzinduktion, Resistenzentwicklung und/ oder resorptiver Risiken nicht bzw. nicht mehr empfeh- lenswert für die Anwendung als Wundantiseptikum sind bzw. für die der Wirkungsnachweis fehlt (Kramer et al. im Druck).

Antimikrobielle Chemotherapeutika

Die lokale Anwendung systemischer Antiinfektiva ist immer dann abzulehnen, wenn mindestens die glei- che Effektivität durch ein Antiseptikum zu erwarten ist.

In jedem Fall muss bei der Therapie von Wundinfektio- nen ebenso wie bei prophylaktischer Zielsetzung sorg- fältig abgewogen werden, ob die Infektion mit hoher Wahrscheinlichkeit durch lokale Applikation prinzipiell geeigneter Wirkstoffe beherrschbar ist oder ob eine adjuvante systemische Anwendung von Antiinfektiva er- forderlich ist. Sofern ersteres zutrifft, sind Antiseptika zu wählen.

Chlor- und sauerstoffabspaltende Wirkstoffe

Von Chlor- und sauerstoffabspaltenden Wirkstoffen wie Chloramin T (Tosylchloramidnatrium) ist keine anti- infektiöse Wirksamkeit in Wunden zu erwarten, da sie rasch durch organisches Material wie Sekrete und Blut „aufgezehrt“ werden. Fellersche Lösung (Zusammenset- zung Acid acet. 0,25 %, Sol. Natrii clorati 0,9 %, Sol. hydrogenii peroxidati dil. 3 % ad 300) wird z. T. noch angewendet, obwohl ihre klinische Bedeutung nicht in aussagekräftigen Studien belegt ist (Lorenz et al. 1995).

Chlorhexidindigluconat

Auf Grund einer Reihe von Nachteilen (Tab. 7) erscheint Chlorhexidin als Wirkstoff zur Wundantiseptik entbehr- lich. Sofern der Wirkstoff mit zytoprotektiven Zusätzen kombiniert wird – z. B. mit Heilbutterleberöl (Kramer et al. 1992) – kann die Verträglichkeit allerdings verbessert werden.

Farbstoffe

Ethacridinlactat hat seine Bedeutung als Wundantiseptikum verloren. Es besitzt eine ausgeprägte Sensibilisierungspotenz. Insbesondere gegen gramnegative Erreger besteht eine nur geringe Wirksamkeit mit überwiegend bakteriostatischer und nur in höheren Konzentrationen (0,2-0,5 %) bakterioziden Wirkung. Gegen Ethacridinlactat kann eine Resistenzentwicklung stattfinden. Auf Grund der Datenlage ist eine mutagene Wirkung nicht auszuschließen. Bei experimentellen Wunden waren die Infektionskomplifikationen bei Anwendung von Ethacridinlactat im Vergleich zu 0,2 %iger Chlorhexidinlösung 2-3fach höher. Auf Wunden wirkt Ethacridinlactat granulationshemmend und reizend. Ähnliches gilt für Acriflavin, das in vitro mutagen wirkt, eine hohe akute Toxizität besitzt, ein potentiell Allergen ist, die Wundheilung hemmt und unzureichend wirksam ist. Für Brilliantgrün und Methylviolett treffen die letzten drei Merkmale in gleicher Weise zu. Methylrosaniliniumchlorid wirkt zusätzlich teratogen und carcinogen und ist daher als obsolet einzustufen (Literatur bei Kramer 1993).

Lokalantibiotika

Sie sind durch ein enges Wirkungsspektrum und eine überwiegend mikrobiostatische Wirkung gekennzeichnet. Bacitracin, Fusafungin und Thyrothricin wirken in erster Linie gegen grampositive Bakterien. Polymyxine (Colistin, Polymyxin B) wirken ausschließlich gegen gramnegative Bakterien, wobei *Pseudomonas spp.* gegen Polymyxin B resistent sind (Stille 1987, Simon u. Stille 1989). Lokalantibiotika sind deutlich zytotoxischer als die modernen Wundantiseptika (Kramer et al. in Vorb.) und auch auf Grund der sich durch Resorption aus Wunden ergebenden toxischen Risiken (insbesondere Oto-, Nephro-, Neurotoxizität) sowie der weltweit zunehmenden Resistenzproblematik keine Wirkstoffe der Wahl zur Wundantiseptik.

Phenole

Die systematische Untersuchung und Entwicklung antiseptischer Wirkstoffe begann mit der Verwendung von 5 %iger Karbollösung als Wundantiseptikum durch Lister im Jahr 1867. Auf Grund ihrer Zytotoxizität, Resorptionstoxizität und Allergenität haben Phenole ihre Bedeutung zur Wundantiseptik verloren.

Quecksilberorganische Verbindungen

Diese Verbindungen sind Erreger-abhängig im quantitativen Suspensionstest z. T. unwirksam (Reduktionsfaktoren bei 5 Min. Einwirkungszeit z. B. für Mercurochrom ohne Belastung für *Staphylococcus aureus* 3,6, *Enterococcus faecium* 1,0 und *Candida albicans* 0, bei Belastung mit 10 % Blut RF für alle 3 Testkeime 0; eigene Befunde). Aber auch wegen der Resorptionstoxizität, der Resistenzentwicklung (R-Plasmide) und der Ökotoxizität ist diese Verbindungsgruppe zur Wundantiseptik als obsolet einzustufen.

Silbersulfadiazin

Silbersulfadiazin wird z.T. noch zur Behandlung von Verbrennungswunden vor operativer Nekroseabtragung angewendet. Es ist jedoch davon auszugehen, dass bei

mikrobiostatisch wirkenden Mitteln wie Silbersulfadiazin nur bei niedriger Belastung mit Mikroorganismen eine Wirksamkeit erwartet werden kann. Die Zytotoxizität dieses Wirkstoffs (Zapata-Sirvent u. Hansbrough 1993, McCauley et al. 1994) dürfte die Ursache der Verzögerung der epidermalen Regeneration in Verbindung mit passageren Zeichen einer Dermatitis-ähnlichen Reaktion mit Spongiose, Parakeratose und Pseudocarcinomatose (Hoekstra et al. 1993) sein. Auf Wundoberflächen bildet sich ein schwer löslicher Salbe/Eiweiß-Komplex, der bei Verbrennungswunden eine optische Wundbeurteilung unmöglich macht. Der Schorf bleibt für längere Zeit fest mit der Wundfläche verbacken und verursacht gerade bei kritischen zweitgradigen Verbrennungen häufig eine zu späte Indikationsstellung für die ggf. erforderliche operative Versorgung, was in der Folge entweder Narben hinterlässt oder bedingt durch Exzision einen höheren Verlust von noch vitalem Gewebe einschließlich eines höheren Blutverlustes verursacht. Außerdem entsteht bei längerer Anwendung unter den Schorfrändern eine Mazeration mit Besiedlung dieser Wundareale durch hoch resistente sog. Nasseime wie *Pseudomonas aeruginosa*, die oft schwer beherrschbar sind. Als Konsequenz muss häufiger operativ interveniert werden, um Defektheilungen sowie ggf. eine Generalisierung der Infektion zu verhindern (Kramer et al. im Druck). Als systemische Nebenwirkungen wurden passagere Leukopenien und selten Exantheme beobachtet (Literatur bei Kramer et al. 1993). Bei Anwendung auf Brandwunden wurden Silberkonzentrationen im Blut bis 440 µg/l und im Urin bis 12 µg/l bestimmt, die toxikologisch und allergologisch z.B. für Leber, Niere und ZNS relevant werden können (Maitre et al. 2002). Als Konsequenz wird ein Monitoring der Silberresorption im Blut und/oder Urin empfohlen.

Bei Patienten mit Sulfonamid-Überempfindlichkeit und Niereninsuffizienz verbietet sich die Anwendung von Silbersulfadiazin. Beim Einsatz von Silbersulfadiazin ist ferner zu berücksichtigen, dass neben der Möglichkeit einer Resistenzentwicklung gegen Silberionen eine Kreuzresistenz gegenüber systemisch angewandten Sulfonamiden auftreten kann (Goodman u. Gilman 1980). Als Fazit ergibt sich die Schlussfolgerung, dass die Anwendung von Silbersulfadiazin zumindest bei Verbrennungen entbehrlich ist, da es bessere Alternativen gibt (vgl. Kramer et al. im Druck).

Bei Anwendung von Silbernitrat auf chronischen Wunden vor Deckung mit Spalthauttransplantaten wurden im Unterschied zur Wundvorbereitung mit Polihexanid tiefreichende Nekrosen mit einem flächenhaft ausgebildeten Ödem des Koriums bzw. des Fettgewebes sowie Fibrinaustritte induziert. Im oberflächlich abgeschiedenen Fibrin war eine leichte Infiltration durch Rundzellen und Granulozyten erkennbar. Die tiefen Gefäße zeigten eine Endothelzellschwellung, eine Leukostase und eine leukozytoklastische Durchwanderung der Gefäßwände, die Ausdruck einer toxischen Substanzreaktion sein dürfte. Die unmittelbar an der Oberfläche gelegene Schicht bestand praktisch nur noch aus einer Nekrosezone mit granulozytärer Infiltration (Bruck et al. 1998).

Antiseptische Wundauflagen und Blochirurgie

Sofern es darum geht, verunreinigte und mikrobiell kontaminierte Wunden (z.B. nach Trauma, Verbrennung) vor einer Infektion zu schützen, ist auf Grund bisheriger Erfahrungen die Anwendung von konventionellen Antiseptika (Spülung, Salbe, Gel u.ä.) die Methode der Wahl. Dasselbe gilt für die Behandlung akuter Wundinfektionen.

Bei chronisch infizierten Wunden besteht die Zielsetzung darin, die Erreger und ihre Toxine aus der Wunde zu eliminieren, ohne die sowieso schon gestörte Wundheilung durch das Antiseptikum zu beeinträchtigen (indirekte antiseptische Wirkung in der Wundauflage).

Hierfür kommen nach ggf. kurzfristiger antiseptischer Vorbehandlung mit Polihexanid-haltigen Zubereitungen (insbesondere bei klinisch manifester Infektion) entweder silberhaltige Wundauflagen (Hydrofasern möglichst ohne Silberabgabe in die Wunde) oder die sog. Biochirurgie mit Maden in Betracht. Sofern man sich für erstere entscheidet, sind unter Berücksichtigung der Biokompatibilität Wundauflagen ohne Freisetzung von Silberionen (Kramer u. Müller, 2003) und mit nachgewiesener Endotoxinelimination (z. B. Actisorb* Silver 220, Müller et al. 2003) zu bevorzugen.

Die Madentherapie zeichnet sich als neuer Hoffnungsträger für Problemlösungen im Gesamtkonzept der chirurgischen Wundbehandlung ab (Fleischmann et al. 1999). Die Maden bewirken nicht nur ein effektives Débridement, sondern führen in vitro zu einer Keimzahlverminderung um bis zu 5 log-Stufen (Daeschlein et al. in Vorb.). Die Ursache hierfür dürfte nicht nur die direkte Ingestion der Mikroorganismen sein (Thomas et al. 1999). Durch die Lebenstätigkeit der Maden kommt es bei Haltung auf Blutagar zu einer Thiocyanatabgabe, wodurch dessen Gehalt im Agar auf das 2-10fache ansteigt (Daeschlein et al. 2003). In Verbindung mit den Peroxidasystemen ist damit die Bildung von Hypothiocyanit zu postulieren, einer mikrobiozid hoch wirksamen Verbindung (Weuffen et al. 1984). Zusätzlich wurde eine antibiotisch wirksame Substanz in Madenextrakten nachgewiesen (Pavillard u. Wright 1957). Als weitere Wirkung ist durch Präparationen von Haemolymph und alimentären Sekreten der Madenlarven eine Stimulierung von Fibroblasten nachweisbar, die 12 % des Ausmaßes der durch epidermalen Wachstumsfaktor induzierter Stimulation erreichte (Prete 1997).

Überwachung des Wundheilungsverlaufs und Dokumentation

Beim täglichen Verbandwechsel bzw. der täglichen Wundinspektion sind folgende Merkmale zu kontrollieren und zu dokumentieren:

- > Fieber
- > Rötung, livide Verfärbung
- > Schwellung
- > klopfende Schmerzen

- > Sekretionsmenge und -art
- > Geruchsbildung
- > Bewegungseinschränkungen.

Ggf. sind folgende zusätzliche Untersuchungen zu veranlassen:

- > mikrobiologische Probenahme
- > Blutbild
- > C-reaktives Protein
- > Immunglobuline (im Serum)
- > alimentärer Laborstatus (z.B. Eiweiß, Zink).

Die Aussagekraft von Wundabstrichen wird kontrovers diskutiert. So bedeuten negative Ergebnisse nicht automatisch Erregerfreiheit und positive Abstriche nicht zwangsläufig Wundinfektion. Da die Gewebebiopsie für die tägliche Routine nicht in Betracht kommt, bleibt neben Spülmethode, die ebenfalls nur gezielten Fragestellungen vorbehalten bleiben, für die tägliche Praxis nur der Wundabstrich. Hierfür kommen folgende Entnahmemöglichkeiten (jeweils ohne vorherige Hautantiseptik der Umgebung) in Betracht:

- > mit Abstrichtupfer Material nach Entfernen von Belägen aus der Tiefe der Wunde entnehmen (Aerobierdiagnostik)
- > bei Verdacht auf tiefe Pilzinfektion oder aus Rändern chronischer Wunden Material mit scharfem Löffel entnehmen
- > bei Abszessen Eiter mittels Punktion gewinnen
- > zur Anaerobierdiagnostik Probe vor Sauerstoff schützen, zur Punktion Luft aus Spritze entfernen, Biopsate und abgesaugte Flüssigkeiten in Spezialtransportmedien ohne Verzug ins Labor bringen.

Die Proben sind noch am Krankenbett in ein für Aerobier und Anaerobier geeignetes Transportmedium einzubringen und so rasch wie möglich der Diagnostik zuzuleiten. Falls das nicht möglich ist, muss eine kurzfristige Zwischenlagerung im Kühlschrank bei 4 °C gewährleistet sein. Je schneller Transport und Probenverarbeitung erfolgten, desto besser ist die Erregerausbeute und desto repräsentativer ist der Befund (u.a. Vermeidung der Überwucherung durch schnellwachsende Kontaminanten). Maximal sollen 4-6 Stunden zwischen Probenahme und mikrobiologischer Anlage im Labor vergehen. Bei jedem Wundabstrich muss ein Grampräparat angefertigt werden, woraus wichtige Schlussfolgerungen über die aktuelle Infektionssituation mit Abwehrreaktion (z.B. sprechen reichlich polymorphkernige Granulozyten und Bakterien für Infektion und primär gegen reine Besiedlung) abgeleitet werden können.

Resümee

Die Wundantiseptik ist indiziert im Rahmen der Primärvorsorgung verunreinigter Wunden und bei sekundär heilenden Wunden mit dem Risiko einer Wundinfektion, beginnender klinischer Infektionssymptomatik, mikrobiologischen Hinweisen auf eine Wundinfektion bzw. bei manifester Infektion. Für die Wundantiseptik sind lokale Antiinfektiva indiziert, sofern eine Effektivität der loka-

len Anwendung zu erwarten ist, z. B. bei infizierten Wunden ohne systemische Metastasierung (hier Kombinationstherapie), zur Behandlung chronisch infizierter Wunden nach vorheriger chirurgischer Revision (antiseptische Spül-Saug-Drainage), bei lokalisierten Prozessen ohne systemische Beteiligung und bei pathophysiologischen Bedingungen im Wundgebiet, bei denen ein systemisches Antiseptikum nicht oder nur in unzureichender Konzentration an den Wirkort gelangen kann (z. B. infolge Nekrosen und unzureichender Durchblutung). In jedem Fall ist nicht nur die Indikation, sondern in gleicher Weise auch die Wirkstoffauswahl sorgfältig abzuwägen. Dabei gilt in jedem Fall die goldene Regel der Antiseptik:

Nicht das wirksamste Antiseptikum ist am geeignetsten, sondern das geeignetste Antiseptikum ist am besten.

Literatur

1. Berg A (2000) Einfluss der peritonealen Spülung mit dem Antiseptikum Polihexanid/Lavasept® auf die experimentell induzierte Peritonitis beim Meerschweinchen. Diss Med Fak Univ Greifswald
2. Bolton L, Oleniacz W, Constantine B, Kelliher BO, Jensen D, Means B, Rovee D (1985) Repair and antibacterial effects of topical antiseptics agents in vivo. In: Maibach HI, Lowe L (Eds) Models in Dermatology, Karger, Basel Vol 2: 145-158
3. European Tissue Repair Society (1997) Iodine revisited. ETRS Bulletin 4 (1): 2-5
4. Falabella AF, Carson P, Eaglstein WH, Falanga V (1998) The safety and efficacy of a proteolytic ointment in the treatment of chronic ulcers of the lower extremity. J Am Acad Dermatol 39(5 Pt 1):737-40.
5. Fleischmann W, Russ M, Moch D, Marquardt C (1999) Biochirurgie – Sind Fliegenmaden wirklich die bessere Chirurgie. Chirurg 70:1340-1346
6. Geronemus RG, Mertz PM, Eaglstein WH (1979) Wound healing: the effects of topical-antimicrobial agents. Arch Dermatol 115: 1311-1314
7. Ikeda T, Tazuki S, Watanabe M (1983) Interaction of biologically active molecules with phospholipid membranes. 1. Fluorescence depolarization studies on the effect of polymeric biocide bearing biguanide groups in the main chain. Biochem Biophys Acta 735: 380-386.
8. Jacobi C (2003) Taurolidin in der Chirurgie. Aktueller Stand der Behandlung von Tumorerkrankungen. CHAZ 4: 407-410
9. Kramer A (2001) Antiseptika und Händedesinfektionsmittel. In: Korting HC, Sterry W (Hrsg) Therapeutische Verfahren in der Dermatologie Blackwell Wissenschaft Berlin, 273-294
10. Kramer A, Adrian V, Rudolph P, Lippert H (1998) Explantationstest mit Haut und Peritoneum der neonatalen Ratte als Voraussetzungen zur Verträglichkeit lokaler Antiseptika für Wunden und Körperhöhlen. Chirurg 69: 840-845
11. Kramer A, Below H, Behrens-Baumann W, Müller G, Rudolph P, Reimer K (2002) New aspects of the tolerance of the antiseptic povidone-iodine in differ net ex vivo models. Dermatol 204, suppl 1:86-91
12. Kramer A, Daeschlein G, Kammerlander G, Andriessen A, Aspöck C, Bergemann R, Eberlein T, Gerngross H, Görtz G, Heeg P, Jünge M, Koch S, König B, Laun R, Peter R.U, Roth B, Ruef C, Sellmer W, Wewalka G, Eisenbeiß W(im Druck) An assessment of the evidence on antiseptics: a consensus paper on their use in wound care.
13. Kramer A, Mersch-Sundermann V, Gerdes H, Pitten FA, Tronnier H (2003) Toxikologische Bewertung für die Händedesinfektion relevanter antimikrobieller Wirkstoff. In: Kampf G (Hrsg) Hände-Hygiene im Gesundheitswesen. Springer, Berlin, 105-174

14. Kramer A, Müller G (2003) Wundauflagen im Test. Heilberufe Nr. 12: 68-69
15. Kramer A, Roth B, Müller G, Rudolph P, Klöcker N (im Druck) Influence of the antiseptic agents polihexanide and octenidine on FL-cells and on healing of experimental superficial aseptic wounds on piglets. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol
16. Kramer A, Rudolph P (2002) Efficacy and Tolerance of Selected Antiseptic Substances in Respect of Suitability for Use on the Eye. In: Kramer A, Behrens-Baumann W (eds) Antiseptic Prophylaxis and Therapy in Ocular Infections. Karger, Basel, 117-144
17. Maitre S, Jaber K, Perrot JL, Guy C, Cambazard F (2002) Increased serum and urinary levels of silver during treatment with topical silver sulfadiazin Ann Dermatol Venerol 129: 217-219
18. Müller G, Winkler Y, Kramer A (2003) Antibacterial activity and endotoxin-binding capacity of Actisorb* Silver 220. J Hosp Inf 53: 211-214
19. Neef H, Meyer M, Fischbeck O (1996) Erfahrungen in der therapeutischen und prophylaktischen Anwendung von PVP-Iod im Thoraxbereich. In: Hierholzer G, Reimer K, Weissenbacher ER (Hrsg) Topische Infektionstherapie und Prophylaxe, Thieme, Stuttgart, New York, 51-56
20. Pitten FA, Werner HP, Kramer A (2003) A standardized test to assess the impact of different organic challenges on the antimicrobial activity of antiseptics. J Hosp Inf 55:108-115
21. Prete PE (1997) Growth effects of phaenicia sericata larval extracts on fibroblasts: mechanism for wound healing by maggot therapy. Life Sci 60: 505-51097
22. Reimer K, Vogt PM, Brögmann B, Hauser J, Roßbach O, Kramer A, Rudolph P, Bosse B, Schreier H, Fleischer W (2000) An innovative topical drug formulation for wound healing and infection treatment: in vitro and in vivo investigations of a povidone iodine liposome hydrogel. Dermatology 201: 235-241
23. Schmit-Neuerburg KP, Bettag Ch, Schlickewei W, Fabry W, Hanke J, Renzing-Köhler K, Hirche H, Kock H-J (2001) Wirksamkeit eines neuartigen Antisepticum in der Behandlung kontaminierter Weichteilwunden. Chirurg 72: 61-71
24. Simon C, Stille W (1989) Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. Schattauer, Stuttgart New York, 207-214
25. Skripitz R, Werner HP (1994) Bakterizide Langzeit-Wirkung ausgewählter Antiseptika. Hyg Med 17: 199-204
26. Stoßnack A, Achatz R (1996) Behandlungskonzepte zur Infektionsvermeidung und Therapie infektiöser Komplikationen in der Thorax- und Gefäßchirurgie. In: Hierholzer G, Reimer K, Weissenbacher ER (Hrsg) Topische Infektionstherapie und Prophylaxe, Thieme, Stuttgart, New York, 57-59
27. Willatts SM, Radford S, Leitermann M (1995) Effect of the antiendotoxic agent, taurolidine, in the treatment of sepsis syndrome: a placebo-controlled, double-blind trial. Crit Care Med 23: 1033-1039
28. Willenegger H (1995) Lokale Antiseptika in der Chirurgie – eine Wiedergeburt? Unfallchir 20: 94-110

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. A. Kramer
 Institut für Hygiene und Umweltmedizin
 der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
 Walter-Rathenau-Str. 49 a

17489 Greifswald