

1999

**HYGIENE
MONITOR**



"Replik zum Artikel Aktuelles Präparatespektrum und Anwendungsempfehlungen für die Wundantiseptik"

Im Hygiene Monitor war unter obigem Titel ein Beitrag von Herrn Dr. Bischoff, Universitätsklinik Ulm, erschienen. Zu den Aussagen des Artikels gab es mehrfach kritische Reaktionen, einer der Hauptkritikpunkte war das Fehlen von Quellenangaben für die gemachten Aussagen. In der vorliegenden Ausgabe bringen wir die angekündigte Stellungnahme von Herrn Professor Kramer vom Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Universität Greifswald. Diese enthält ein sehr umfangreiches Literaturverzeichnis, das wir aus dem oben erwähnten Grund ausnahmsweise in seiner für den Hygiene Monitor ungewöhnlichen Länge zur Gänze abdrucken.

Es ist erfreulich, wenn sich der Nachwuchs eines chirurgischen Faches dem interdisziplinären Thema der Wundantiseptik zuwendet, wie das im vorliegenden Fall Kollege Bischoff auf dem 3. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Wundbehandlung in Ulm engagiert getan hat. Die danach entstandene Veröffentlichung ist offensichtlich im Enthusiasmus des Autors spontan niedergeschrieben worden, ohne daß das einschlägige Schrifttum differenziert berücksichtigt worden ist. Dadurch ist eine Einschätzung entstanden, die wissenschaftlich nicht haltbar ist und daher zum Bedauern der Stellung-nehmenden nicht unwidersprochen bleiben kann. Dazu möchte der Erstautor der Replik folgende Bemerkung vorausschicken:

*Solange man sich aufrichtig bemüht
wird einem ein Maßvoll Fehler verziehen
daß das Maß nicht überläuft
dafür sorgt die wohlwollend gereichte Hand
ebenso wie die in Notwehr provozierte Aggression.*

In dem Beitrag von M. Bischoff wird nur in der Einleitung eine Feststellung aus der Literatur zur Begründung der Notwendigkeit einer differenzierten Wirkstoffauswahl für die Wundantiseptik zitiert. Bei allen übrigen Aussagen in Tabellen, Abbildungen und im Text bleibt die Herkunft offen, und es gibt leider auch keinen Hinweis, daß die ausgewertete Literatur beim Verfasser angefordert werden kann. Offenkundig wurde die aktuelle Literatur bei der Formulierung der Anwendungsempfehlungen für Wundantiseptika nicht berücksichtigt. Dadurch wird dem Leser bei einer Reihe von Aussagen ein falsches Bild vermittelt. Der Aussage des Autors, daß die lokale (offene) antibiotische Therapie obsolet ist, kann uneingeschränkt zugestimmt werden. Unlogisch ist dagegen die Aussage, daß -die Zytotoxizität lokaler Antinfektiva im Stadium der Infektion zu vernachlässigen sei, da die Wundheilung

bereits durch die Infektion massiv gestört ist". Dem widerspricht auch die Intention des Beitrags, einen Überblick zum differenzierten Einsatz lokaler Antiinfektiva zu geben.

Zu den in Tabelle 1 zusammengefaßten Merkmalen ausgewählter Wundantiseptika, die daran anknüpfende Erläuterung der Stoffeigenschaften und die daraus abgeleiteten Therapieempfehlungen sollen für die dargestellten Wirkstoffe die aus unserer Sicht für die Praxis notwendigen Ergänzungen bzw. Richtigstellungen vorgenommen werden. Dazu folgende Vorbemerkung: Wegen des Risikos der mikrobiellen Resistenzentwicklung sind zur antiinfektiven lokalen Wundbehandlung grundsätzlich mikrobiozide Wirkstoffe als Antiseptika der Wahl anzusehen. Die Richtigkeit dieser Feststellung wird durch die auch vom Autor genannte Möglichkeit der Resistenzentwicklung gegen Chlorhexidin (1-3) bestätigt. Weitere Beispiele sind Triclosan (3), die inzwischen als obsolet einzustufenden quecksilberorganischen Verbindungen (4-7) und antiseptische Farbstoffe wie Akriflavin.

Akridine (z. B. Ethacridinlactat)

Sie sind ausgeprägt gerbend, zytotoxisch, phototoxisch, nur mikrobiostatisch wirksam, besitzen eine ausgeprägte Sensibilisierungspotenz und sind modernen mikrobioziden Wirkstoffen deutlich an Wirksamkeit unterlegen, so daß sie ihre Bedeutung zur Wundantiseptik verloren haben (8, 9).

Alkohole

Wenn überhaupt, ist nur die Anwendung von Ethanol auf Wunden in Betracht zu ziehen, da höhere Alkohole zytotoxisch wirken und resorptive Nebenwirkungen möglich sind (10). Auf Grund des Wirkungsmechanismus (Eiweißkoagulation) ist keine Tiefenwirkung zu erwarten. Der Autor weist zu Recht darauf hin, daß auf Grund des Brennens eine Anwendung nur bei Anästhesie möglich ist. Als Komponente kann Ethanol in Wundantiseptika jedoch sinnvoll sein, da er z. B. in 10%iger Verdünnung die Gewebeneubildung tendentiell sogar stimuliert (10).

Chloramin T

Auf Grund seines hohen Eiweiß- und Blutfehlers ist Chloramin T kein Wirkstoff der Wahl zur Wundantiseptik (11, 12). Seine breite Anwendung in den ehemaligen GUS-Staaten hat zu klinisch nachweisbarer Resistenzerhöhung geführt (13). Die Irritationspotenz ist höher als z.B. von Betaisodona[®] Lösung oder Lavasept[®] (14). Einziges offenbar erfolgreiches Anwendungsgebiet war die Peritonealspülung in 0,1%iger Verdünnung (15).

Polihexanid (Lavasept[®])

Der Einschätzung des Autors zur vergleichsweise geringsten Zytotoxizität von Lavasept[®] kann zugestimmt werden (10). Die Verträglichkeit wird nur durch eine liposomale Zubereitung von Iodophoren erreicht bzw. tendentiell (16) übertroffen. Woher die Aussagen in Abb. 1 zur minimalen Einwirkungszeit stammen und auf welchen Erreger sie sich beziehen, ist unklar, da z. B. Iodophore (PVP-Iod) in vitro bezüglich ihres Wirkungseintritts Polihexanid deutlich überlegen sind. Ebenso ist die Einordnung von Mercurchrom unverständlich, da es in vitro nahezu unwirksam ist. Die Einordnung von Polihexanid in Abb. 2 ist fragwürdig und nicht nachvollziehbar, da Rivanol im Unterschied zu Polihexanid granulationshemmend wirkt.

Lavasept® ist als Mittel der Wahl bei Wundinfektionen nicht 0,2%ig, sondern 0,1%ig anzusehen. Für empfindliche Gewebe, z. B. Peritoneum, sind Anwendungskonzentrationen < 0,01% zu bevorzugen, da die mikrobiozide Effektivität bis zur Verdünnung von 0,006% gegeben ist (11).

Octenisept®

Die zurückhaltende Einschätzung des Autors auf Grund von In-vitro-Ergebnissen wird geteilt (10).

Iodophore

Über den Anwendungsbereich von Iodophoren sind uns entgegen der Meinung des Autors keine kontroversen Auffassungen in der aktuellen Literatur bekannt. Analog wie bei Chloramin T, Octenisept® und Polihexanid sind bei Iodophoren keine Wirkungslücken vorhanden (17). Die dazu in Tab. 2 getroffenen Aussagen sind falsch. Die reduzierte Wirksamkeit gegen Staphylokokken wurde bei galenischen Zubereitungen festgestellt, die der Vergangenheit angehören. Die Wirksamkeit sowohl gegen *S. aureus* als auch gegen *P. aeruginosa* ist z.B. Voraussetzung für die DGHM-Zertifizierung der Iodophore zur Hautantiseptik und Händedesinfektion in kurzen Einwirkungszeiten (1 min). Ebenso ist eine Wirksamkeit gegen MRSA in vitro (18) und im Prüfmodell an Leichenhaut gegeben, die z.B. die von Chlorhexidin signifikant übertrifft (19).

Bei der Einschätzung der Iodophore blieben die molekularbiologischen Befunde zum Wirkungsmechanismus von PVP-Iod unberücksichtigt, in denen die Erklärung für die fehlende Resistenzentwicklung gegeben wird (20). Ebenso blieben die In-vitro-Befunde zur Inhibition von Entzündungsmediatoren (verminderte Expression bakterieller Exotoxine, Hemmung überschießender Mediatorfreisetzung, Hemmung der Aktivität humaner Immuneffektorzellen, Inaktivierung gewebezerstörender Enzyme) unerwähnt, die die Anwendung zur antiinfektiven Wundbehandlung in einem neuen Licht erscheinen lassen (21). Unverdünnt sind Iodophorlösungen zur Primärversorgung traumatischer oberflächlicher Wunden als Mittel der Wahl anzusehen und in geeigneten Verdünnungen der Lösung (i.d.R. 1:2 bis 1:20) bzw. als halbfeste Zubereitung auch für die sonstige Wundbehandlung geeignet. Eine weitere Indikation ist die antiseptische Behandlung von Verbrennungswunden (z.B. zur Vorbereitung auf die Transplantation; 22). In einer Reihe klinischer Studien ist die Effektivität 1:10 verdünnter Lösungen (1% PVP-Iod-Gehalt) zur antiseptischen Spülung von Körperhöhlen belegt (23-25). Selbstverständlich sind bei Iodophoranwendung die bekannten Anwendungseinschränkungen von seiten der Schilddrüse zu beachten. Wegen zytotoxischer Effekte ist die Peritonealspülung mit herkömmlichen Iodophorpräparaten sowie deren Anwendung auf Wunden nach Transplantation abzulehnen (12).

Taurolidin (Taurolin®)

Dieser Wirkstoff wird nur in Tab. 1 genannt, ohne auf praktische Konsequenzen einzugehen. Da die Zytotoxizität sehr gering ist (10), kommt Taurolin bei ausreichender Einwirkungszeit (> 6 h) z. B. zur antiseptischen Spülung von Körperhöhlen in Betracht (26). Das Fazit des Autors, daß die rechtzeitige chirurgische Intervention mit radikalem Debridement abgestorbenen bzw. nicht mehr heilungsfähigen Gewebes plus ggf. antiseptische Sanierung

Voraussetzung für die nachfolgende komplikationslose Wundheilung ist, kann nicht deutlich genug hervorgehoben werden.

Professor Dr. Axel Kramer,
Institut für Hygiene und Umweltmedizin der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Deutschland,
Professor Dr. Heinz Gerngroß,
Leitender Arzt der Abteilung für Chirurgie am
Bundeswehrkrankenhaus in Ulm, Deutschland

Literatur

- (1) Kaulfers PM (1995) Epidemiologie und Ursachen mikrobieller Biozidresistenzen. *Zbl Hyg* 197: 252-259
- (2) Kramer A (1993) Acriflaviniumchlorid, Chlorhexidin, Ethacridinlactat, Octenidin. In: v. Bruchhausen F, Ebel S, Frahm AW, Hakkenthal E, Holzgrube U, Dannhardt G (Hrsg.) *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, Bd 7, Stoffe A-O, Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo
- (3) Russel AD, Maillard JY, Furr JR (1998) Possible link between bacterial resistance and use of antibiotics and biocides. *Antimicrob Ag Chemother* 42: 2151
- (4) Grier N (1977) Mercurials - Inorganic and Organic. In: Block SS (Eds.) *Disinfection, Sterilization, and Preservation*, 2. Aufl., Lea & Febiger, Philadelphia, 361-394
- (5) Lebek G (1981) Genetische Grundlagen der Resistenzentwicklung von Mikroorganismen gegenüber Antiseptika bzw. Desinfektionsmitteln. In: Weuffen W, Kramer A, Gröschel D, Berencsi G, Bulka E (Hrsg.) *Handbuch der Antiseptik*, Bd. 1/2, Grundlagen der Antiseptik, Fischer, Stuttgart New York, 179-182
- (6) Kramer A, Kedzia W, Lebek G, Grün L, Weuffen W, Poczta A (1984) In-vitro- und In-vivo-Befunde zur Resistenzsteigerung bei Bakterien gegen Antiseptika und Desinfektionsmittel. In Krasilnikow AP, Kramer A, Gröschel D, Weuffen W (Hrsg.) *Faktoren der mikrobiellen Kolonisation*, Handbuch der Antiseptik, Bd 1/4, Fischer, Stuttgart New York, 87
- (7) Nakahara H, Asakawa M, Yonekura I, Sato A, Ohshima K, Kitamura M, Kozukue H (1984) Survey of resistance to metals and votalization activity of Hg-resistant R plasmids in *Citrobacter* isolated from clinical lesions in Japan. *Zbl Bakt Hyg I Abt Orig A* 257: 400-408
- (8) Kramer A (1995) Stellenwert der Infektionsprophylaxe und -therapie mit lokalen Antiinfektiva. In: Kramer A, Wendt M, Werner H-P (Hrsg.) *Möglichkeiten und Perspektiven der Klinischen Antiseptik*. mhp, Wiesbaden 15-25
- (9) Maurer T(1999) Guidelines and Methods on Safety Testing for Dermatics and Cosmetics. In: Gabard B, Elsner P, Surber C, Treffel P (eds.) *Dermatopharmacology of Topical Preparations. A Product Development-Oriented Approach*. Springer, Berlin, 59-77
- (10) Kramer A, Adrian V, Rudolph P, Wurster S, Lippert H (1998) Explantationstest mit Haut und Peritoneum der neonatalen Ratte als Voraussagetest zur Verträglichkeit lokaler Antiinfektiva für Wunden und Körperhöhlen. *Chirurg* 69: 840-845
- (11) Werner H-P, Kramer A (1995) Mikrobiologische Anforderungen an lokale Antiinfektiva unter spezieller Berücksichtigung der antiinfektiven Wundbehandlung. In: Kramer A, Wendt M, Werner H-P (Hrsg.) *Möglichkeiten und Perspektiven der Klinischen Antiseptik*. mhp, Wiesbaden 26-30
- (12) Kramer A (1994) Phenylmercuriacetat, Polihexanid, Polyvidon Iod, Tosylchloramid Natriumsalz, Wasserstoffperoxid-Lösung 3 %. In: v. Bruchhausen F, Ebel S, Frahm AW, Hakkenthal E, Holzgrube U, Dannhardt G (Hrsg.) *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, Bd 8, Stoffe P-Z, Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo
- (13) Krasilnikow AP, Adartschenko AA (1987) Resistenzentwicklung von *Staph. aureus*, *Pseud. aeruginosa* und *Enterobacteriaceae* gegen Antiseptika. In: Kramer A, Weuffen W, Krasilnikow AP, Gröschel D, Bulka E, Rehn D (Hrsg.) *Handbuch der Antiseptik*, Bd. 11/3, Antibakterielle, antifungielle und antivirale Antiseptik - ausgewählte Wirkstoffe, Fischer, Stuttgart, New York, 123-142
- (14) Kramer A, Behrens-Baumann W (1997) Prophylactic use of topical anti-infectives in ophthalmology. *Ophthalmologica* 21 (Suppl 1) 68-76.
- (15) Effenberger T (1988) Chloramin-T-Lösung zur intraoperativen Peritoneallavage. Eine statistische Analyse. *Zbl Chir* 113: 959-967
- (16) Kramer A, Rudolph P, Pitten F-A, Behrens-Baumann W, Reimer K, Glück U (im Druck) Möglichkeiten der antiseptischen Prophylaxe und Therapie mit Hinweisen zur Wirkstoffauswahl auf Grund ihrer Nutzen-Risiko-Bewertung. *Pharmaz Ztg*
- (17) Görtz, G, Reimer K, Neef H (1996) Entwicklung, Eigenschaften und Bedeutung von PVP-Iod. In: Hierholzer G, Reimer K, Weissenbacher ER (Hrsg.) *Topische Infektionstherapie und Prophylaxe - Aktueller Stellenwert von PVP-Iod*. Thieme, Stuttgart, New York, 3-7

- (18) Thomas, A, Wichelhaus TA, Schäfer V, Huhfeld KP, Reimer K, Fleischer W, Brade V (1997/98) Antibakterielle Wirksamkeit von Polyvidon-Iod (Betaisodona) auf hochresistente grampositive Erreger. Zbl Hyg Umweltmed 200: 435-442
- (19) Rudolph P, Werner H-P, Kramer A (1998) Effectiveness of PVP-iodine and agents based on chlorhexidine against methicillin-resistant staphylococcus aureus a human skin model derived from amputates. Abstract P 9.2.14. J Hosp Inf 40: Suppl. A
- (20) Reimer K, Schreier H, Erdos G, König B, König W, Fleischer W (1997/98) Molekulare Effekte eines mikrobioziden Wirkstoffs auf relevante Mikroorganismen: Elektronenmikroskopische und biochemische Untersuchungen zur Polyvidon-Iod. Zbl Hyg Umweltmed 200: 423-434
- (21) König B, Reimer K, Fleischer W, König B (1997) Effects of Betaisodona on Parameters of host Defense. Dermatol 195 (Suppl. 2) 42-48
- (22) Zellner PR (1996) Die Behandlung des Brandverletzten mit PVP-Iod. In: Hierholzer G, Reimer K, Weissenbacher ER (Hrsg.) Topische Infektionstherapie und Prophylaxe - Aktueller Stellenwert von PVP-Iod. Thieme, Stuttgart, New York, 47-50
- (23) 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 - Aktueller Stellenwert von PVP-Iod. Thieme, Stuttgart, New York, 51-56
- (24) Stoberneck A, Achatzy 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 - Aktueller Stellenwert von PVP-Iod. Thieme, Stuttgart, New York, 57-59
- (25) Görtz G (1996) PVP-Iod zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie. In: Hierholzer G, Reimer K, Weissenbacher ER (Hrsg.) Topische Infektionstherapie und Prophylaxe - Aktueller Stellenwert von PVP-Iod. Thieme, Stuttgart, New York, 61-68
- (26) Lorenz D, Siemer P, Maskow G (1995) Antiseptika und Wundbehandlung - Operations-, Gelegenheits- und infizierte Wunde, Peritonealhöhle. In: Kramer A, Wendt M, Werner H-P (Hrsg.) Möglichkeiten und Perspektiven der Klinischen Antiseptik. mhp, Wiesbaden 56-61