

# Neue Entwicklungen zur „antiinfektiven“ Wundbehandlung

H.-P. Werner

Landeshygieneinstitut des Landes Mecklenburg-Vorpommern, Schwerin

A. Kramer

Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald

Durch die Fortschritte in der Chirurgie und das fallweise Versagen systemisch, aber insbesondere lokal applizierter Antibiotika wurde vorrangig von chirurgischer Seite die Forderung nach wirksamen, lokal anwendbaren Antiseptika zunehmend dringlicher gestellt.<sup>1</sup> Der therapeutischen Indikation zur Bekämpfung klinisch manifester Infektionen steht dabei die mindestens ebenso ausgedehnte prophylaktische Indikation derartiger Wirkstoffe gegenüber, so beispielsweise zur Verhinderung der Keimverschleppung in Körper- und Organgewebe bei Durchtrennung des Integuments oder bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen ohne Durchtrennung, als intra- bzw. postoperativer Schutz vor unerwünschter Keimkolonisation von Körperhöhlen mittels Spülung oder zur präventiven Behandlung von infektionsgefährdeten Wunden.

In der praktischen Anwendung wird das „Antiseptikum“ damit häufig zum „Antiinfektivum“. Dieser neue Terminus beschreibt u. E. nicht nur die Aufgabenstellung mikrobiozider Wirkstoffe zutreffender, sondern könnte auch dazu beitragen, die Problematik, mit der die „keimvernichtenden Maßnahmen“ seit jeher belastet sind, zu entzerren und den Beginn neuer Sichtweisen zu markieren.

Denn obwohl nun einerseits von Klinikern die Forderung nach lokal einsetzbaren Antiinfektiva gestellt wird, ist andererseits ein enormes Informationsdefizit über die Wirksamkeit und die Toxizität dieser Wirkstoffe zu kritisieren. Auf der Basis von unbewiesenen Behauptungen, sicher auch in Ermange-

lung geeigneter Rezepturen, wurden Präparate empirisch eingesetzt – meist mit ungünstigen Resultaten.

Diese Situation wurde nicht nur allzu leicht werbewirksam von der Industrie genutzt, das unzureichende Wissen hat vielfach auch zu einseitigen Betrachtungsweisen bei der Einschätzung und Beurteilung antiinfektiver Maßnahmen im Rahmen der Wundbehandlung geführt. Insbesondere ist es noch nicht zufriedenstellend gelöst, die Auswirkungen mikrobiozider Wirkstoffe auf den Gewebestatus und die immunbiologischen Konsequenzen daraus zu evaluieren, um Therapiepläne entsprechend optimieren zu können. Alle Bemühungen, durch intensive Forschung zu einem besseren Verständnis von Wundheilungsmodellen zu kommen, müssen unvollständig bleiben, wird dem Problem der lokalen antiinfektiven Wundbehandlung nicht der gebührende Platz mit differenzierter Betrachtungsweise eingeräumt. Eine verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit und wissenschaftliche Grundlagenarbeit scheinen hier dringend erforderlich.

Die Erkenntnisse sind Klinikern und Ärzten im niedergelassenen Bereich nahezubringen. Der Grundsatz muß heißen: „Lokale Infektionen mit lokalen Antiinfektiva behandeln, systemische Infektionen mit systemisch verabreichten Antibiotika behandeln.“ Solch einer klaren Strategie auf wissenschaftlich fundierter Basis wird von Seiten der Ärzte zwar zugestimmt, dennoch werden bei lokalen Infektionen meist zusätzlich Antibiotika aus Sorge um eine rechtliche Auseinandersetzung verabreicht.

## ZUR ANTISEPTIK



Es war Sir Joseph Lister, der mit der Einführung des antiseptischen Wundverbandes eine bleibende Wende in der Chirurgie herbeigeführt hat. Die bis dahin meist tödlich verlaufende Wundinfektion als begrenzender Faktor der Chirurgie verlor ihre Schrecken.

Mit großem persönlichen Einsatz gegen so manchen Widerstand kämpfte Lister für die Verbreitung seiner antiseptischen Methoden. In Deutschland erfuhr er dabei Unterstützung durch Paul Hartmann sen., der bereits 1874 nach detaillierten Anweisungen (Abb.) von Lister die Fertigung der Carbolgaze aufnahm und so mit zu einem raschen Aufschwung beitrug.

Den revolutionären Anfängen folgten jedoch schwere Rückschläge für die Antisepsis. Die für die lokale Applikation eingesetzten Substanzen konnten ihr Ziel „Bakterientod ohne Zelltod“ nicht erreichen. Mit der Verfügbarkeit des Penicillins und nachfolgender Antibiotika schien dann die Ära der chemischen Antiseptika zu Ende zu gehen.

Resistenzbildungen und die geringe therapeutische Wirksamkeit lokal applizierter Antibiotika bei eingeschränkter Wunddurchblutung ließen jedoch bald Zweifel an der antibiotischen Lokalbehandlung aufkommen. Ein „Comeback“ von Antiseptika zeichnete sich ab, wobei diese Entwicklung durch das Aufkommen der Iodophore begünstigt wurde. Neue, jodfreie Substanzen werden hierbei sicherlich neue Perspektiven eröffnen.

**ANFORDERUNGEN AN EIN LOKAL WIRKSAMES ANTIINFEKTIVUM**

Empfehlungen von spezifischen Indikationen für Antiinfektiva müssen auf dem Nachweis der mikrobioziden Wirksamkeit unter den zu erwartenden Belastungen und toxikologischen Absicherungen<sup>2,3</sup> basieren.

Zu fordern ist des weiteren eine abtötende bzw. inaktivierende Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum an Mikroorganismen unter erschwerten Anwendungsbelastungen, insbesondere in Gegenwart von nativem Humanblut. Eine lediglich vermehrungshemmende (= statische) Wirksamkeit, wie vielfach in Antibiotika, ist nicht ausreichend in Wundgebieten mit unzureichender Durchblutung und penetrationshemmenden Belägen.

Die Gewebeverträglichkeit muß in spezifischen praxisnahen Versuchsmodellen belegt sein.

Ebenso muß die toxikologische Unbedenklichkeit abgesichert sein. Ein Risiko durch Resorption auch bei Einsatz an großflächigen und tiefen Wunden sollte weitgehend ausgeschlossen sein.

Die meisten der bislang eingesetzten Wirkstoffe konnten diese Anforderungen nicht erfüllen. Nach meist empirischer Anwendung, also ohne zugelassene Indikationsstellung, häuften sich die Berichte über schwerwiegende Komplikationen. Derartige Ereignisse wurden bisweilen mit der Behauptung entschuldigt, „wonach ein wirksames Antiseptikum gleichermaßen zelltoxisch sein muß“.

Dieses Argument ist aber wissenschaftlich eindeutig widerlegt. Die verschiedenen Wirkstoffe weisen eine

stark unterschiedliche „therapeutische Breite“ auf.<sup>2</sup>

**MIKROBIOZIDE WIRKUNG, NEBENWIRKUNGEN UND KOMPLIKATIONEN**

**Chlorhexidin**

Auch in neuen Publikationen wird zu Unrecht über eine mikrobiozide Wirkung von Chlorhexidin berichtet. Derartige Resultate sind auf eine ungenügende Inaktivierung übertragener Wirkstoffreste in der Subkultur zurückzuführen. Bereits 1978 haben WERNER und ENGELHARDT<sup>4</sup> nachgewiesen, daß die Anwendungskonzentrationen reiner Chlorhexidin-Präparate nur bakteriostatisch wirksam sind. Diese Ergebnisse wurden in den Laboratorien der ICI, England, zwar bestätigt, führten jedoch nicht zu einer Warnung bei Anwendung solcher Präparate. Die zahlreichen Berichte über Infektionen und Komplikationen sind offenbar auf die unzureichende Wirkung und die Gewebetoxizität zurückzuführen.

**Iodophore**

Die Historie der Iodophore ist eine Geschichte von Irrtümern und irreführenden Informationen.<sup>5</sup> Zur Behandlung von Wunden sind sie nicht geeignet, zumal die ansonsten breite mikrobiozide Wirksamkeit in Gegenwart von Blut rasch aufgehoben wird.

Neben der systemischen Toxizität ist vor allem die Zelltoxizität bei Klinikern zu wenig bekannt.<sup>6</sup> In experimentellen und klinischen Studien wurde u. a. über Fettgewebsnekrosen und fibroplastische Veränderungen des Peritoneums, Fibrosierungen mit postoperativer konstriktiver Pericarditis, Stagnation der

Granulationsbildung, Nekrosen, Entzündungserscheinungen und abnorme Vaskularisation in hochdifferenziertem Gewebe sowie Schädigung der zellulären Abwehrfunktion berichtet.

**Chlor- und sauerstoffabspaltende Produkte**

Von derartigen Wirkstoffen bzw. Präparaten, z. B. Chloramin, Hypochlorit, Amuchina, Oxoferin, ist keine antiinfektive Wirksamkeit in Wunden zu erwarten, zumal sie rasch durch organisches Material wie Sekrete und Blut „aufgezehrt“ werden und dann nicht mehr für Wirkungen auf Mikroorganismen zur Verfügung stehen.

**Phenole, quaternäre Ammoniumverbindungen und amphotere Substanzen**

Diese Wirkstoffe scheiden wegen ihres eingeschränkten Spektrums, der Wirkungsminderung durch organisches Material und ihrer Zelltoxizität für die Wundbehandlung aus.

**Taurolidin**

Taurolidin ist in den Präparaten Taurolin Ringer 0,5% und Taurolin 2% enthalten. In quantitativen Suspensions-tests zur Bestimmung der bakteriziden Wirksamkeit wurde binnen 30 Minuten nur eine geringe Keimverminderung festgestellt.<sup>7</sup> Hingegen zeigten weitere Testreihen mit langer Exposition eine ausgeprägte bakterizide Wirksamkeit reduzierter Testkonzentrationen während Einwirkungszeiten zwischen 6 bis 24 Stunden. Aufgrund des Kurvenverlaufes, einem aldehydischen Reaktionstyp, ist Taurolin 2% als Antiinfektivum bei einer Langzeitapplikation, jedoch nicht bei kurzen Einwirkungszeiten wirksam.<sup>8</sup>

Für eine abgerundete Beurteilung der Zelltoxizität sind noch Vergleichsuntersuchungen mit anerkannten Methoden wünschenswert. Bemerkenswert sind die Warnungen des Herstellers, wonach schon Taurolin Ringer 0,5% zu brennenden Schmerzen führen kann.

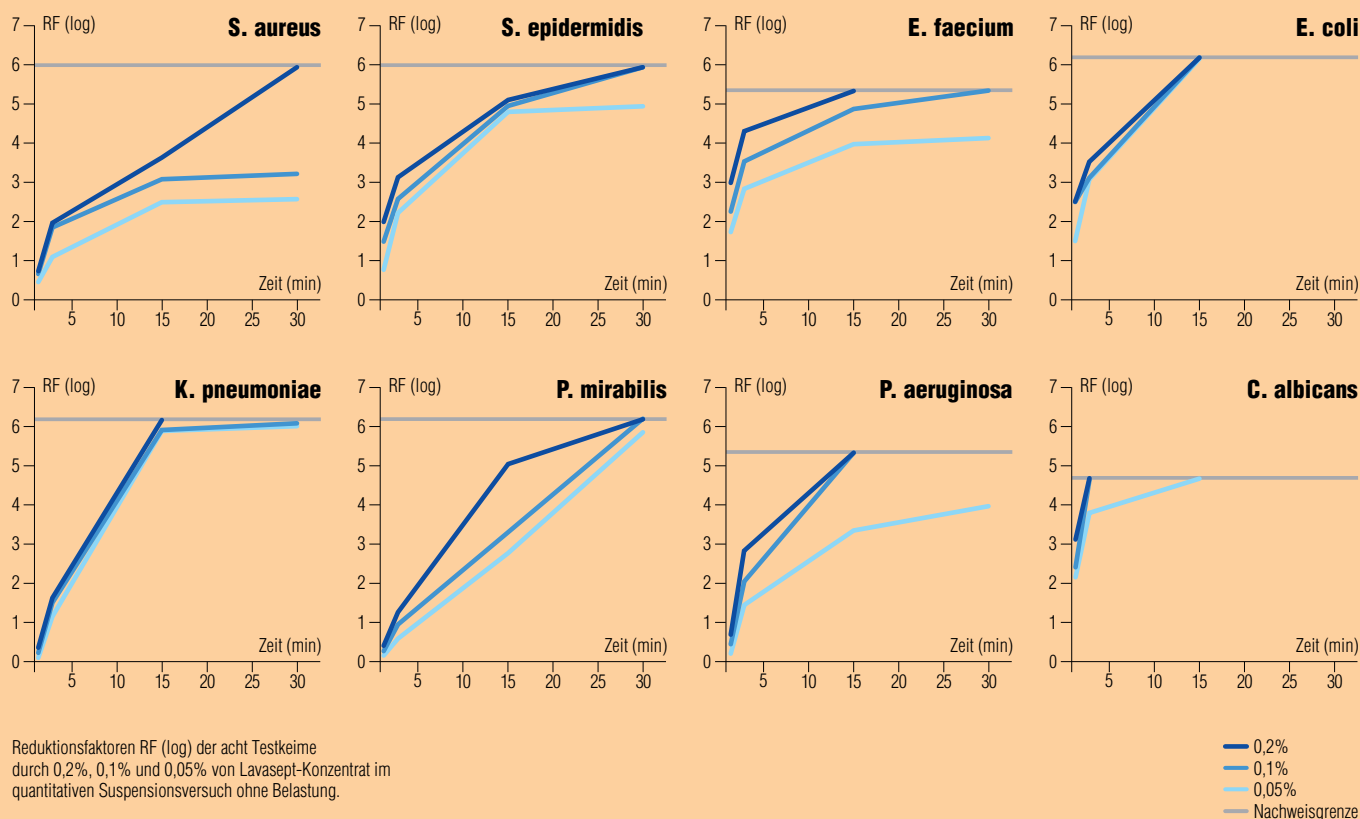
**Lavasept-Konzentrat**

Das neue Antiinfektivum Lavasept-Konzentrat (Fresenius AG, Stans, Schweiz) besteht aus dem Wirkstoff Polyhexanid (20%) und Polyethylenglykol (Macrogolum 1%) zur Herabsetzung der Oberflächenspannung, um eine optimale Benetzung von Wundflächen zu

**THERAPEUTISCHE BREITE AUSGEWÄHLTER ANTIINFEKTIVER WIRKSTOFFE (TAB. 1)**

Wirkstoff	Quotient der selektiven Toxizität
Polyhexanid	200,3
Kaliumpermanganat	6,0
Octenidinhydrochlorid	3,2
Benzalkoniumchlorid	2,0
Cetylpyridiniumchlorid	1,6
Chlorhexidinhydrochlorid	0,9
Benzolhoniumchlorid	0,5

**KURZZEITEINWIRKUNG (ABB. 1)**



erreichen. Lavasept-Konzentrat ist als Pharmarohstoff in der Schweiz registriert. Zur Herstellung der Gebrauchslösung werden 1 bzw. 2 ml Lavasept-Konzentrat zu 1000 ml Ringerlösung zugemischt, die Anwendungskonzentration beträgt 0,1% bzw. 0,2%.

In Konzentrationen von 0,2, 0,1 und 0,05% verursacht das Präparat eine starke mikrobiozide Wirksamkeit (Reduktionsquoten von 4 bis  $\geq 6$  log. Einheiten) der Testkeime *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* und *C. albicans* schon binnen 30 Minuten Einwirkungszeit (Abb. 1).

Zunehmende Belastung mit nativem Humanblut (5%, 10%, 20%) führt nicht zu vollständiger Wirkungseinbuße, vielmehr sind nur Konzentrationserhöhungen oder eine Verlängerung der Einwirkungszeit notwendig, um denselben Effekt zu erzielen.<sup>7</sup>

Bei einer möglichen Langzeitanwendung, z. B. bei der Wundbehandlung, ist von Interesse, ob eine weitere Verminderung der Anwendungskonzentration möglich ist. In diesen Testreihen<sup>8</sup> verursachten auch geringe Konzentrationen zwischen 0,05 und 0,006% eine

ausgeprägte bakterizide Wirksamkeit sowohl ohne Belastung als auch mit 10% nativem Humanblut. Bei Blutzusatz verlängern sich lediglich die zur Erzielung derselben Reduktionsraten erforderlichen Einwirkungszeiten. In der logarithmischen Darstellung fallen annähernd parallele Kurven der Absterbekinetik in Abhängigkeit von der Konzentration auf (Abb. 2).

Diese Ergebnisse gestatten unterschiedliche Applikationsarten, bewährte Konzentrationen von Lavasept-Konzentrat von 0,1 bis 0,2%<sup>1, 9, 10, 11, 12</sup> zur Kurzzeitanwendung oder stark reduzierte Konzentrationen bis zu 0,01% bei Langzeiteinwirkung. Dadurch kann die therapeutische Breite nochmals erweitert werden.

**Toxizität und therapeutische Breite**

Die Gewebeerträglichkeit der Anwendungskonzentration von Lavasept-Konzentrat wurde an unterschiedlichen richtungsweisenden Tiermodellen, Gewebekultur mit Rattenherzgewebe, Organkultur mit Rattenhumeri und standardisierten Wunden an Meerschweinchen dokumentiert.<sup>13</sup> Dabei wurde kein Unterschied in der Gewebeerträglich-

keit zwischen Lavasept in den antiinfektiv wirksamen Konzentrationen (0,1% und 0,2%) und der Ringer-Lösung festgestellt.

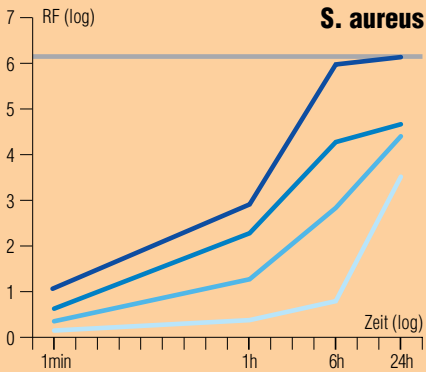
Im Vergleich mit Iodophoren schnitt Lavasept deutlich besser ab. Infolge der Knorpelzellenschädigung ist aber zumindest die prophylaktische Anwendung an aseptischen Gelenken offenbar für alle Antiseptika mit Ausnahme von Totalendoprothesen kontraindiziert. Die Eignung eines Antiinfektivums für den klinischen Einsatz in Wunden bzw. im Körper läßt sich anhand der „therapeutischen Breite“<sup>2</sup> quantifizieren. Zur Berechnung der therapeutischen Breite wird die selektive Toxizität als Quotient von LD<sub>50</sub> und minimaler bakteriozider Konzentration (MBK) für *P. aeruginosa* nach der Formel

$$\text{Therapeutische Breite} = \frac{\text{LD}_{50}}{\text{MBK}} \left[ \frac{\text{mmol / kg}}{\text{mmol / l}} \right]$$

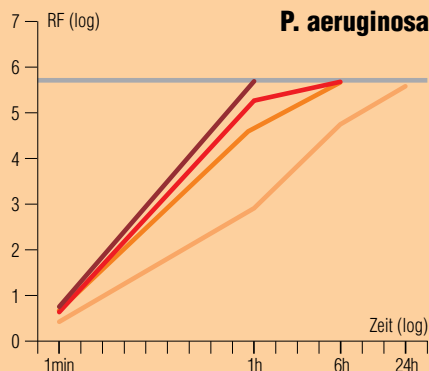
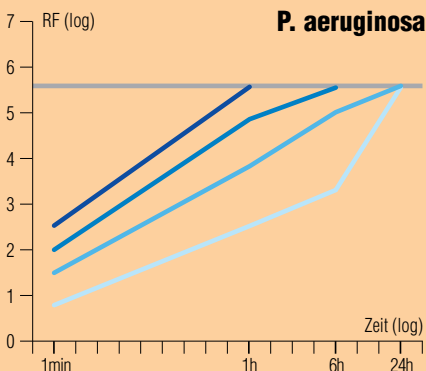
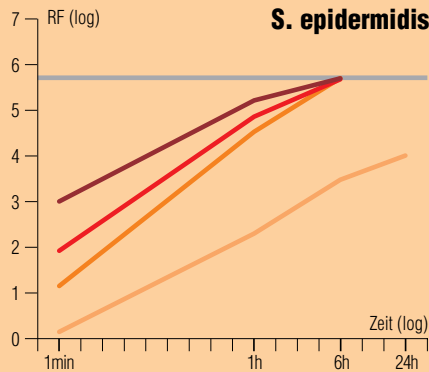
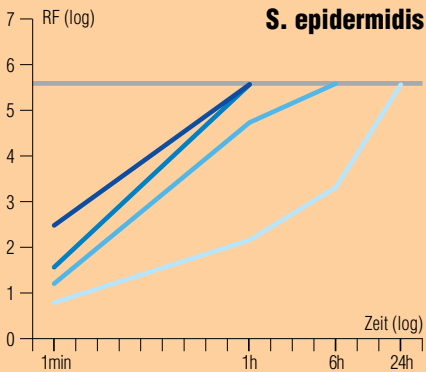
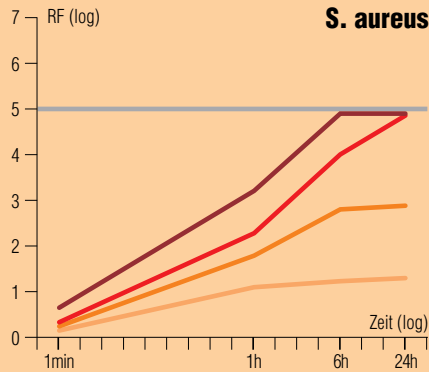
berechnet. Somit ist bei Werten <1 die Säugetiertoxizität größer als die Empfindlichkeit der Bakterien (Tab. 1). Erwies sich Lavasept in den Anwendungskonzentrationen von 0,1% und

**LANGZEITEINWIRKUNG (ABB. 2)**

**ohne Belastung**



**mit 10% nativem Humanblut**



Reduktionsfaktoren RF (log) der drei Testkeime durch verschiedene Konzentrationen von Lavasept-Konzentrat bei Expositionszeiten bis 24 Stunden im quantitativen Suspensionsversuch ohne Belastung und mit 10% nativem Humanblut.

— 0,05% — 0,025% — 0,012% — 0,006% — Nachweisgrenze

- ▶ Prophylaxe an infektionsgefährdeten Wunden,
  - ▶ Therapie bereits infizierter Wunden.
- Mit dieser Zielsetzung wurden verschiedene Applikationen vielfach klinisch erfolgreich durchgeführt:
- ▶ Spül-Saug-Drainage bei geschlossener Wundbehandlung,
  - ▶ Spülungen mit Steckdrainagen, stumpfen Knopfkanülen sowie Kathetermaterialien,
  - ▶ antiinfektive Abdeckung offener, auch großer Wunden mit gut befeuchteten Kompressen nach chirurgischem Débridement,
  - ▶ antiinfektive Abdeckung von Verbrennungswunden mit gut befeuchteten Kompressen.

Einzelheiten der klinischen Anwendungen sind den Literaturzitaten 1, 9, 10, 11 und 12 zu entnehmen.

Die Kenntnisse der klinischen Erfolge, welche mit den zahlreichen Ergebnissen der mikrobiologischen und toxikologischen Untersuchungen in Einklang stehen, veranlaßten H. Willenegger, Mitbegründer der AO-International, zu der Schlußfolgerung, daß „Lavasept das Antiinfektivum zur lokalen Wundbehandlung ist, hochwirksam und trotzdem verträglich... Lavasept ist als bakterizides und gleichzeitig gewebefreundliches Adjuvans zur Wundbehandlung zu empfehlen...“ Allerdings – „Auch das beste Antiinfektivum ist kein Ersatz für mangelhafte und unzureichende Chirurgie.“

*Prof. Dr. H.-P. Werner  
Landeshygieneinstitut des Landes  
Mecklenburg-Vorpommern  
Bornhövedstraße 78  
19055 Schwerin*

*Prof. Dr. A. Kramer  
Institut für Hygiene und Umweltmedizin  
der Ernst-Moritz-Armdt-Universität  
Hainstraße 26  
17493 Greifswald*

*Literatur bei der Redaktion*

0,2% gegenüber den Vergleichsprodukten als weit verträglicher entsprechend der therapeutischen Breite, so konnten dieselben Autoren auch die Überlegenheit bezüglich der lokalen Verträglichkeit gegenüber einem Iodophor und Octenidinhydrochlorid nachweisen. Darüber hinaus wurde in einem weiteren Testsystem zum Nachweis der Phytotoxizität ebenfalls die weitaus

bessere Verträglichkeit von Lavasept in der Anwendungsverdünnung gegenüber einer Iodophor-Zubereitung bewiesen<sup>3</sup>.

**AUSBLICK**

Das neue Antiinfektivum Lavasept-Konzentrat in 0,1- oder 0,2%iger Ring-Lösung wird derzeit für folgende Indikationen eingesetzt: