Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik

A. Kramer[1)], G. Daeschlein[1)], G. Kammerlander[2)], A. Andriessen[3)], C. Aspöck[4)], R. Bergemann[5)], T. Eberlein[2)], H. Gerngross[6)], G. Görtz[7)], P. Heeg[8)], M. Jünger[9)], S. Koch[10)], B. König[11)], R. Laun[12)], R. U. Peter[13)], B. Roth[14)], Ch. Ruef[15)], W. Sellmer[16)], G. Wewalka[17)], W. Eisenbeiß[18)]

[1)] Inst. für Hygiene und Umweltmedizin der Universität Greifswald (D)

[2)] Wund Kompetenz Zentrum® Wilhering/Linz (A) und Kammerlander-WFI Wundmanagement Switzerland Embrach/Zürich (CH)

[3)] Andriessen Consultants, Malden (NL), Thames Valley University, London (GB)

[4)] Inst. für Hygiene und Mikrobiologie am Zentralklinikum St. Pölten (A)

[5)] Institute for Medical Outcome Research GmbH Lörrach (D)

[6)] Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abteilung II, Chirurgie (D)

[7)] Chir. Klinik I Allgemein- und Viszeralchirurgie, St. Marien-Hospital Lünen (D)

[8)] Inst. für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Universität Tübingen (D)

[9)] Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten der Universität Greifswald (D)

[10)] Pathologisches Institut Humaine-Klinikum Bad Saarow (D)

[11)] Inst. für Med. Mikrobiologie der Universität Magdeburg (D)

[12)] Abt. für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie der Klinik für Chirurgie der Universität Greifswald (D)

[13)] Gefäß- und Hautzentrum Ulm-Blaustein (D)

[14)] Chir. Abt. Bezirksspital Belp (CH)

[15)] Universitätsspital Zürich, Abt. Infektionskrankheiten und Spitalhygiene (CH)

[16)] Apotheke Allg. Krankenhaus Barmbek Hamburg (D)

[17)] AGES, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Wien (A)

[18)] Klinik für Plastische Chirurgie, Handchirurgie, Intensiveinheit für Schwerbrandverletzte der Universität Lübeck (D)

Schlüsselwörter:

Wundantiseptik, Povidon-Iod, Octenidindihydrochlorid, Polihexanid, lokale Antibiotika

Zusammenfassung

Auf der Grundlage einer kritischen Sichtung des aktuellen Schrifttums werden unter Berücksichtigung klinischer Erfahrungen die derzeit hauptsächlich zur antiseptischen Prophylaxe und Therapie von Wundinfektionen eingesetzten Wirkstoffe einer vergleichenden Bewertung unterzogen. Bezüglich der Anwendung an akuten infizierten bzw. kolonisierten Wunden ergibt sich als Fazit eine prinzipelle Gleichwertigkeit von PVP-Iod- und Octenidin-basierten Antiseptika, wobei die Besonderheiten und Stärken beider Wirkstoffe differenziert herausgestellt werden. Für chronische schlecht heilende Wunden ist Polihexanid als Mittel der 1. Wahl anzusehen. Zur Wundantiseptik ungeeignete Mittel werden als Orientierungshilfe erwähnt.

1. Zielsetzung

Auf der Basis des aktuellen Wissensstandes einschließlich klinischer Erfahrungen sollen von Experten verschiedener Disziplinen und Länder evidenzorientierte Empfehlungen zum gezielten Einsatz antiseptischer Substanzen an akuten und chronischen Wunden gegeben werden. Als limitierendes Problem stellte sich heraus, dass bisher keine randomisierten klinisch kontrollierten Doppelblindstudien mit allgemein anerkannten Zielparametern im direkten Vergleich zweier Verfahren der antiseptischen Wundbehandlung existieren, die eine Bewertung über die spezifische Studie hinaus ermöglichen. Als ein erster Schritt in diese Richtung kann eine prospektive monozentrische randomisierte kontrollierte und in Parallelgruppen durchgeführte partiell offene klinische Studie gewertet werden, in der ein Hydrogel mit liposomalem PVP-Iod bzw. ein Chlorhexidin-haltiger Gazeverband auf nicht infizierten frischen Mesh graft–Transplantaten für 3 d (bei Brandwunden) bzw. 5 d (bei anderen Wunden) bei 21 bzw. 14 Patienten angewendet wurden. Hierbei erwies sich das Hydrogel dem Gazeverband in der Neoepithelisation bei gleichzeitig höherer Wirksamkeit als signifikant überlegen[32]. In Anbetracht der insgesamt unbefriedigenden Datenlage auf dem Gebiet der Wundantiseptik werden nachfolgend jene Wirkstoffe herausgearbeitet, die den Ansprüchen wie sichere Breitspektrumwirkung, rascher Wirkungseintritt, Wirksamkeit bei organischen Belastungen, Wundheilungsförderung, ausreichende Zell- und Gewebe-verträglichkeit, fehlende Allergenität, Anaphylaxie, und resorptive Risiken sowie fehlende Resistenzentwicklung am besten gerecht werden. Dabei fußen die Schlussfolgerungen in

erster Linie auf in vitro Befunden zu Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie auf klinischen Erfahrungen.

2. Indikationen für eine Wundantiseptik

Wundantiseptika sind nur nach sorgfältiger Indikationsstellung anzuwenden. Andernfalls können Störungen der Wundheilung resultieren[62].

Eine geringgradige mikrobielle Kontamination bzw. Kolonisation von Wunden ist praktisch der Regelfall, zeitabhängig auch im eröffneten Operationsfeld, und nach allgemeiner Einschätzung meist irrelevant für den Wundheilungsverlauf und Ausnahmen sind z. B. ischämische Wunden bei diabetischen Fußulcera oder die Wundkolonisation mit MRSA, die bei einer Keimträgersanierung hospitalisierter Patienten in jedem Fall mitbehandelt werden muss, weil sonst von hier ausgehend eine Rekolonisation je nach Abwehrlage, Virulenz und eingebrachter Erregermenge unvermeidbar ist[57]. Ebenso besteht bei der verbrennungsmedizinischen Versorgung von Patienten die Notwendigkeit einer frühen Prävention von Wundinfektionen bei zu erwartender Kontamination großer Wundflächen. Obwohl die thermische Wunde primär nahezu frei von Bakterien ist, stellen das abgestorbene Gewebe und die einsetzende Exsudatbildung einen idealen Nährboden für Bakterien und Pilze dar[69].

Die u. a. mit Krankheitserregern verunreinigte traumatische Wunde sowie die infizierte Wunde, die im allgemeinen mit einer klinischen Symptomatik einhergeht, müssen aus folgenden Gründen antiseptisch behandelt werden:

- Solange eine Wunde kolonisiert ist, kann sich eine Infektion entwickeln.
- Solange eine Wunde infiziert ist, kommt der Wundheilungsprozess nicht bzw. verzögert (Defektheilung) zum Abschluss.
- Die Wundinfektion kann sich weiter ausbreiten und im ungünstigsten Fall in eine Sepsis münden.
- Eine Wunde mit Kolonisation oder Infektion durch multiresistente Erreger (z. B. MRSA) muss saniert werden, um eine Weiterverbreitung der Erreger zu verhindern.

Bei der Wundinfektion ist zwischen der primären und der sekundären Wundinfektion zu unterscheiden. Traumatische Verletzungen, vor allem Bisswunden, Verkehrsunfälle und Stichverletzungen, sind primär über den Mechanismus Kontamination – Verschleppung der

Erreger in die Tiefe – Infektion hochgradig infektionsgefährdet. Aus diesem Grund ist die antiseptische Primärversorgung verschmutzter Verletzungswunden Voraussetzung zur Prophylaxe einer Wundinfektion. Als Sonderfall der primären Infektion sind postoperative Wundinfektionen anzusehen, die im allgemeinen während des Eingriffs erworben werden.

Bei der sekundären Wundinfektion wird eine bereits bestehende Wunde infiziert (z. B. chronische Ulcera, sekundär heilende Wunden, Verbrennungswunde).

Bei diagnostizierter Wundinfektion sind vom Prinzip her folgende Grundsätze einzuhalten:

- Lokal begrenzte Infektionen werden mit Antiseptika behandelt.
- Wundinfektionen mit beginnender Allgemeininfektion sowie manifeste systemische Infektionen (Sepsis) werden mit systemischen Antiinfektiva ggf. in Kombination mit Antiseptika behandelt.

Eine Ausnahme machen bestimmte Infektionen, bei denen mit einer raschen lebensbedrohlichen Generalisierung zu rechnen ist, wie z.B. die Staphylokokkeninfektion als Karbunkel im Abflussgebiet zum ZNS führender Venen- und Lymphgefäße (meist im Oberkieferbereich) sowie die Streptokokken-bedingte akute nekrotisierende Fasziitis. Diese Formen werden grundsätzlich frühzeitig hochdosiert systemisch und zusätzlich antiseptisch behandelt. In allen Fällen ist das Primat der chirurgischen Herdsanierung zu beachten.

3 Geeignete Wirkstoffe zur Wundantiseptik

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

Zielsetzung ist die Erregerelimination nach Kontamination bzw. bei Kolonisation oder Infektion.

Kriterien für diesen Einsatzbereich sind eine sichere mikrobiozide Wirkung gegen die infrage kommenden Erreger, eine rasche Wirkungsentfaltung und eine ausreichende objektive und subjektive Verträglichkeit ohne relevante Nebenwirkungen[1,2].

Das Prinzip der Versorgung traumatischer bzw. infizierter Wunden besteht im chirurgischen Debridement von nekrotischem oder verletztem Gewebe mit nachfolgender Antiseptik und geeigneter Wundabdeckung [1-4]. Leider wird immer wieder der Fehler begangen, eine belegte

Wunde primär antiseptisch zu behandeln oder Granulation und Epithelisierung pharmakologisch (durch Salben und Wundauflagen) fördern zu wollen, ohne die Wunde zuvor chirurgisch, enzymatisch oder bei Problemwunden ggf. auch biochirurgisch (Madentherapie) zu debridieren.

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 Schorfbildung, soll die Granulation gefördert werden. Ist der Wundgrund vollständig granuliert, sollte die Epithelisierung angeregt werden.

Für die Versorgung verunreinigter Verletzungen ist bei guter Zugängigkeit und intakter Gewebeperfusion im allgemeinen eine einmalige Antiseptik ausreichend. Bei klinisch manifester Wundinfektion ist die Antiseptik nur so lange durchzuführen, wie Zeichen einer Wundinfektion vorliegen, d. h. im allgemeinen nicht länger als 2-6 Tage[5].

Povidon-Iod

Povidon-Iod wirkt zuverlässig mikrobiozid gegen grampositive und gramnegative Bakterien, Pilze und Protozoen, bei längerer Einwirkungszeit auch sporozid[12] und zusätzlich gegen eine Reihe von Viren[13,14].

Ein Vorteil der Iodophore ist die rasch einsetzende mikrobiozide Wirkung (ohne organische Belastung in vitro innerhalb von 30 s), die sich nicht vom Octenidin unterscheidet[7,9,15-17]. Die Wirkung hält etwa solange an, wie die Anwesenheit von Iod durch Braunfärbung angezeigt wird.

In Abhängigkeit von der Belastung sind folgende Besonderheiten zu beachten. Sowohl bei PVP-Iod als auch bei der Kombination Octenidin/Phenoxyethanol bleibt noch in der Verdünnung von 1:20 bei 1 h Einwirkungszeit die Wirkung in Gegenwart von 0,2 % bovinem Serumalbumin sowie in Gegenwart von Knorpel erhalten, wobei die Wirkung von PVP-Iod bei der Albuminbelastung gegen S. aureus 3-4 lg-Stufen höher ist[17,19]. Auch bei Zusatz von 10% defibrinisiertem Schafblut werden von PVP-Iod die Wirkungsanforderungen problemlos erfüllt[17]. Bei experimenteller Belastung mit 10 % bovinem Serumalbumin sowie mit der Kombination 4,5 % defibriniertes Schafblut+4,5 % bovines Serumalbumin+1 % Muzin

verlängert sich bei PVP-Iod die erforderliche Einwirkungszeit für die Keimabtötung > 5 lg auf 10 min[17]. Bei der Kombination Octenidin/Phenoxyethanol verlängert sich bei den Belastungen mit 10 % defibriniertem Schafblut, 10 % bovinem Serumalbumin, 1 % Muzin sowie der Kombination 4,5 % defibriniertes Schafblut+4,5 % bovines Serumalbumin+1 % Muzin die Einwirkungszeit gegenüber C. albicans ebenfalls auf 10 min, wobei bei der 1 %igen Muzinbelastung innerhalb von 10 min nur eine Reduktion von 3.6 lg erreicht wird[17].

Bei Iodophoren sind im Unterschied zu Octenidin keine Wirkungslücken (Bakteriensporen, Protozoen) vorhanden[7,11,18].

In vitro konnte gezeigt werden, dass die Iodophore neben ihrer mikrobioziden Wirkung auch die Fähigkeiten besitzen, die Aktivität und Expression mikrobieller Toxine zu inhibieren. Es wurden u.a. die Hemmung einer überschiessenden Mediatorfreisetzung aus humanen Immuneffektorzellen, ein verringerter Einstrom von aktivierten Entzündungszellen und eine Inaktivierung gewebezerstörender Enzyme nachgewiesen. Dadurch erreichen die Iodophore neben der antiseptischen Wirksamkeit eine zusätzliche Wirkqualität[20,21].

Iodophore sind besser gewebeverträglich als die Kombination Octenidin/Phenoxyethanol oder als Chlorhexidin-haltige Präparate und werden derzeit nur von Polihexanid und Taurolin an Gewebeverträglichkeit übertroffen[22-25]. Daher sind Iodophore als Wirkstoff der Wahl für die kurzzeitige Anwendung bei Infektionen oder verschmutzten traumatischen Akutwunden anzusehen[6-8], können aber auch zur kurzfristigen Spülung tiefer Wunden einschließlich Körperhöhlen (z. B. bei Pleuraempyem, intra- und retroperitonelane Abszessen), in diesem Fall 1:10 verdünnt, mit guten Resultaten angewendet werden[26-28]. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit ist die lokale Applikation z. B. vor der Resektion von Darmabschnitten und nach Anastomosierung[28]. Auf Verbrennungswunden ist wegen des Risikos der Transplantatabstoßung[32] die Anwendung nach erfolgter Transplantation nicht zu empfehlen (Alternative ist z. B. Polihexanid). Auf Grund tierexperimenteller und klinischer Studien soll eine Peritoneallavage wegen des Risikos von Unverträglichkeiten (Ablagerung von PVP im RES der Leber, Zerstörung des Mesothels mit Verwachsungen, Verschiebungen des Säure-Basen-Haushalts) nicht mit Povidon-Iod durchgeführt werden[18,76].

Als weitere Anwendungsmöglichkeit ist für Iodophore der Einsatzes in der prä- und postoperativen Antiseptik gegeben. Bei präoperativen Eingriffen am Auge ist Povidon-Iod derzeit Mittel der 1. Wahl[10,64,72-74].

Eine besondere Situation ist bei erforderlichen Sofortmaßnahmen zur Infektionsprophylaxe bei akzidentellen Stich- oder Schnittverletzungen mit Gefährdung durch HIV, HBV oder HCV gegeben. Nach der ersten Phase des Blutentlassens ist die Kombination von je 39 w/w % Ethanol/2-Propanol mit Povidon-Iod als Mittel der 1. Wahl einzuordnen[75].

Am Kaninchen ist 0.5 % Povidon-Iod intraartikulär gut verträglich[30], was durch In-vitro-Befunde am Knorpel des adulten Rindes bestätigt wird[31], so dass sich hier eine neue Anwendungsmöglichkeit für Iodophore eröffnet.

Tierexperimentell wirken Iodophore nicht allergen, sehr selten sind Allergien beim Menschen möglich[11]. Die früher häufig beobachteten Hautreizungen und Schmerzzustände nach Iodeinsatz sind auf die inzwischen obsolete Zubereitung „Iodtinktur“ (Iod/Iodid in Ethanol) zurückzuführen.

Genotoxische, carcinogene und teratogene Gefährdungen sind nicht bekannt[11].

Durch die Einarbeitung von Povidon-Iod in eine liposomale Zubereitung konnte bei gleicher Wirksamkeit die Gewebeverträglichkeit signifikant verbessert werden. Tendentiell war in vitro sogar eine Proliferationsförderung nachweisbar[32]. Dadurch eröffnen sich neue Anwendungsmöglichkeiten für Iodophore[31,32].

Anwendungsgebiete von Povidon-Iod-Lösung gemäß Fach- und Gebrauchsinformation:

- Zur einmaligen Anwendung:
  - Desinfektion der intakten äußeren Haut
  - Antiseptik der Schleimhaut wie z. B. vor Operationen, Biopsien, Injektionen, Punktionen, Blutentnahmen und Blasenkatheterisierungen
- Zur wiederholten, zeitlich begrenzten Anwendung:
  - Antiseptische Wundbehandlung (z.B. Decubitus, Ulcus cruris), Verbrennungen
  - infizierte und superinfizierte Dermatosen
- Hygienische und chirurgische Händedesinfektion.

Anwendungsgebiete von Povidon-Iod-Salbe gemäß Fach- und Gebrauchsinformation:
Zur wiederholten, zeitlich begrenzten Anwendung als Antiseptikum bei geschädigter Haut wie z. B. Decubitus (Druckgeschwür), Ulcus cruris (Unterschenkelgeschwür), oberflächlichen Wunden und Verbrennungen, infizierten und superinfizierten Dermatosen.

Bei der Anwendung von Iodophoren müssen folgende Kontraindikationen beachtet werden: Hyperthyreote Schilddrüsenerkrankungen, Dermatitis herpetiformis Duhring, Überempfindlichkeit gegen Iod, Anwendung vor und nach Radioiodtherapie.

In der praktischen Anwendung ist darauf zuachten, dass bei einer Verunreinigung von Textilien eine frühzeitige Entfernung von Flecken anzustreben ist. Im allgemeinen lassen sich Iodophore mit warmem Wasser und Seife entfernen. In hartnäckigen Fällen kann zur Fleckenentferung Salmiakgeist oder Natriumthiosulfatlösung (Fixiersalz) verwendet werden.

Bei folgenden Situationen 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.

Bei Arzneizubereitungen auf PVP-Iod-Basis ist zu berücksichtigen, dass in Abhängigkeit von der Galenik und der Wirkstoffkonzentration im Produkt der Anteil an frei verfügbarem Iod variieren kann, was von Einfluss auf die Wirkung im jeweiligen Anwendungsbereich ist. Deshalb sollte bei der Produktauswahl die Qualität der Standardisierung zertifiziert sein. Zum Beispiel ist für Betaisodona® (bzw. Betadine) eine gleichbleibende pharmazeutische Qualität über den gesamten Zeitraum der Haltbarkeit (5 Jahre) auch nach Anbruch garantiert.

Octenidindihydrochlorid

Octenidindihydrochlorid ist ein oberflächenaktiver Wirkstoff, der entweder in Kombination mit 2% Phenoxyethanol oder als alleiniger Wirkstoff (in Kosmetika) eingesetzt wird. Die mikrobiozide Wirkung erstreckt sich gleichermaßen gegen grampositive und gramnegative Bakterien sowie Pilze; zusätzlich werden bestimmte Virusspecies erfasst. Allerdings ist keine sporozide und keine protozoozide Wirkung vorhanden[11,34].

Bei Anwendung von Verdünnungen z. B. zu Spülungen sind unabhängig vom Antiseptikum in jedem Fall die Herstellervorgaben zur Sicherung der Effektivität und zur Vermeidung von Nebenwirkungen zu beachten[8]. So variiert im Unterschied zu Iodophoren die Einwirkungszeit einer 1:1 Verdünnung Octenidin/Phenoxyethanol-basierter Antiseptika ohne organische Belastung in Abhängigkeit vom MRSA-Stamm zwischen 30 s und >5 min[68]. Bei weiteren vegetativen Erregern tritt die volle Wirkung erst nach 5 min ein[65].

Es gibt keine Hinweise auf karzinogene, mutagene, teratogene, embryotoxische und fertilitätsbeeinträchtigende Wirkungen[11].

Bei Anwendung auf Wunden und vaginal ist keine Resorption nachweisbar[11]. Bei dermaler Applikation am Versuchstier ergaben sich analog wie bei einem PVP-Iod-basierten Antiseptikum keine Hinweise auf systemische Nebenwirkungen einschließlich neurotoxischer Reaktionen (Kramer et al. in Vorb.). Damit ergeben sich beim derzeitigen Wissensstand keine toxisch-resorptiven Risiken.

Die Zyto- und Gewebetoxizität der handelsüblichen Kombination von Octenidin und Phenoxyethanol ist höher als von Iodophoren oder Polihexanid und entspricht etwa der von Chlorhexidin[25]. Diesem Befund stehen klinische Erfahrungsberichte einer erfolgreichen antiseptischen Primärversorgung von Schürf-, Biss und Schnittwunden, der Anwendung 1:1 verdünnter Lösung bei Verbrennungswunden sowie 1:5 verdünnter Lösung zur Abdominalspülung entgegen[35]. In der Zellkultur wurde überraschend festgestellt, dass ein unverdünntes Octenidin-Präparat im Vergleich zu verdünnten Lösungen geringer zytotoxisch war (Kramer et al., in Vorb.). Möglicherweise ist das die Erklärung für die Diskrepanz zwischen den bisherigen in vitro-Befunden, die mit verdünnten Octenidin-Lösungen erhalten wurden, und den klinischen Beobachtungen.

Da die Iodophore etwa 3 Jahrzehnte früher (1956) als der Wirkstoff Octenidin in die klinische Praxis eingeführt wurden, erklärt sich die vergleichsweise größere Anzahl an Publikationen einschließlich unterschiedlicher Bewertungen der Iodophore.

Anwendungsgebiete von Octenidin in Kombination mit Phenoxyethanol gemäß Fach- und Gebrauchsinformation:

- Zur wiederholten, zeitlich begrenzten antiseptischen Behandlung von Schleimhaut und angrenzender Haut vor diagnostischen Eingriffen und operativen Maßnahmen – im Ano-Genitalbereich von Vagina, Vulva, Glans penis, auch vor Katheterisierung der Harnblase – in der Mundhöhle, zur zeitlich begrenzten unterstützenden Therapie von Interdigitalmykosen sowie adiuvanten antiseptischen Wundbehandlung.

Kontraindikationen: Präparate auf Basis von Octenidin in Kombination mit Phenoxyethanol sollten nicht zu Spülungen in der Bauchhöhle (z. B. intraoperativ) und der Harnblase und nicht am Trommelfell angewendet werden. Sie sollen nicht bei Unverträglichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels angewendet werden. Für Octenidin wurde die Kontraindikation „zur Anwendung bei Kindern unter 8 Jahren“ 2003 durch das BfArM gestrichen.

Für Octenidin- oder Povidon-Iod-haltige Präparate sollten Okklusivanwendungen, z.B. in Verbindung mit Verbänden oder speziellen Wundauflagen, nur nach Herstellerempfehlung (mit Gutachten) durchgeführt werden.

3.2 Wirkstoffe zur wiederholten Anwendung auf chronischen schlecht heilenden bzw. empfindlichen Wunden

Zielsetzung ist die Unterbrechung des circulus vitiosus „Kolonisation – Infektion – Rekolonisation – Reinfektion - Wundheilungsverzögerung“.

Das entscheidende Therapieziel bei der Behandlung chronischer Wunden ist die Beseitigung lokaler oder systemischer die Wundheilung hemmender Faktoren. Neben der Behebung von Mangelzuständen wie Mangelernährung und Durchblutungsstörungen, der optimalen Behandlung der Grundkrankheit, der Abklärung einer möglichen wundheilungsstörenden Medikation, der Bekämpfung von Allgemeininfektionen oder Wundinfektionen und der Beseitigung von Nekrosen und Wundschorf durch Debridement zählt die Schaffung eines optimalen Wundmilieus zur Förderung der Wundheilung insbesondere durch wundstadienadäquate Wundauflagen zu den wichtigsten Therapieprinzipien. Falanga[36] hat das Konzept der chirurgischen Wundbehandlung in einem Algorithmus, der die derzeit hierfür bekannten Gesichtspunkte umfassend berücksichtigt, zusammengefasst und jeden Teilbereich einer kritischen Wertung unterzogen. In der Plastischen Chirurgie kommt als Besonderheit

hinzu, dass die Möglichkeit der Beurteilung der Wundoberfläche entscheidend für die Indikationsstellung einer u.U. erforderlichen operativen Intervention ist. Wegen des Risikos einer Narbenbildung mit Kontrakturentwicklung sind grundsätzlich bei länger dauernder konservativer antiseptischer Behandlung überschießende Granulationsprozesse unerwünscht.

Polihexanid

Die mikrobiozide Wirkung von Polihexanid tritt erreger- und konzentrationsabhängig vergleichsweise langsam ein (0,04%ig in vitro innerhalb von 5-20 min). Polihexanid ist nicht viruzid und sporozid wirksam. Die akanthamöbozide Wirkung wird bei der Therapie der Akanthamöbenkeratitis genutzt[11,16,33,37,67].

Auf Grund der guten Gewebeverträglichkeit, die ihre Ursache in der selektiven Wirkung gegenüber sauren Lipiden bakterieller Zellmembranen bei nur geringer Beeinflussung neutraler Lipide humaner Zellmembranen hat[38], und der klinisch offensichtlichen Wundheilungsförderung ist Polihexanid als Mittel der 1. Wahl für schlecht heilende chronische bzw. für sehr empfindliche Wunden (z. B. Verbrennungswunden 2. Grades) sowie für Lavagen einzuordnen[11,25,39-46]. Kurzfristig ist auch die Anwendung von Povidon-Iod vertretbar, z. B. auf Verbrennungswunden vor Transplantation oder auf Ulcera zur Anfangssanierung. Da im Vergleich zu Polihexanid die Wundheilung nicht gefördert wird, kann die weitere Sanierung mit Polihexanid-haltigen Zubereitungen fortgesetzt werden.

Nach derzeitigem Erkenntnisstand ist davon auszugehen, dass Polihexanid auf Grund der Molekülgröße nicht resorbiert wird und daher ausschließlich am Applikationsort wirksam wird. Bisherige Untersuchungen unterstützen diese Auffassung (Roth, pers. Mitt.).

Erste experimentelle Arbeiten sprechen für die Kompatibilität von Polihexanid mit verschiedenen Mitteln der modernen feuchten Wundbehandlung (insbesondere Alginate und Hydrofaser, - pers. Mitt. U.Brunner, G. Kammerlander, T. Eberlein, C. Putz, T. Nolte, H.-M. Seipp).

Aufgrund der guten Verträglichkeit und des fehlenden irritativen Potentials ist eine Anwendung unter semiokklusiven oder okklusiven Abdeckungen möglich[33].

Auf Grund tierexperimenteller Befunde ist die Anwendung von Polihexanid zur Peritonealspülung wegen Unverträglichkeit analog wie für Iodophore beim derzeitigen

Wissensstand als kontraindiziert anzusehen[47]. 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[30].

In Deutschland und Österreich ist Polihexanid als arzneilicher Rohstoff zur Fertigung einer Gebrauchslösung für die Wundantiseptik erhältlich. In der Schweiz ist er als Konzentrat und als Gebrauchslösung registriert. Außerdem ist eine Wundspüllösung mit Undecylenamidpropyl-Betain als oberflächenaktive Substanz und Polihexanid (Kombinationspräparat) als „Konservierungsmittel" zur Reinigung, Feuchthaltung und Keimausschwemmung von Wunden erhältlich, die als Medizinprodukt der Klasse II deklariert ist. Neuere Rezepturen (Polihexanid-Augentropfen, Polihexanid-Augensalbe, Polihexanid-Nasenspray, Polihexanid-Gurgellösung) unterstreichen die wachsende Bedeutung dieser gut wirksamen verträglichen Substanz.

Anwendungsgebiete gemäß Gebrauchsanweisung:
Zur Reinigung und Dekontamination, zum Befeuchten und zum Feuchthalten von Wunden und Wundverbänden.

Als Kontraindikationen für Polihexanid-Präparate gelten Allergien auf den Wirkstoff bzw. die Inhaltsstoffe der angewandten Zubereitungsform, Anwendung auf hyalinem Knorpel, im Bereich des ZNS, im Mittel- und Innenohr, im Innenauge, bei Retentionsgefahr und innerhalb der ersten vier Schwangerschaftsmonate. Im weiteren Schwangerschaftsverlauf, in der Stillperiode sowie bei Säuglingen und Kleinkindern soll die Anwendung nur bei zwingender Indikation erfolgen[11]. Polihexanid darf nicht in Kombination mit anionischen Tensiden und anderen wundreinigenden Seifen, Salben, Ölen, Enzymen u. ä. angewendet werden.

Taurolidin

Der Wirkstoff Taurolidin weist zwei Besonderheiten auf. Aufgrund des Wirkungsmechanismus einer langsamen Formaldehydabspaltung[79] in vitro wird die erforderliche bakteriozide Wirksamkeit (Reduktionsfaktor >5 lg) erst nach Einwirkungszeiten zwischen 6 und 24 h entfaltet[37]. Dabei bleibt die Wirkung in Gegenwart von Eiweißen und Blut erhalten Zusätzlich zur antiseptischen Wirkung reagiert Taurolin unter Freisetzung der Methylolgruppen von Taurultam und Taurinamid mit der Bakterienzellwand (Mureine), den

Lipopolysacchariden bakterieller Endotoxine und den Polypeptiden bakterieller Exotoxine. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass die intraperitoneale oder systemische Gabe von Taurolidin sowohl die sepsisinduzierten Serumspiegel von TNF-alpha und Interleukin-1 senkt als auch die Überlebensrate nach Peritonitisinduktion signifikant erhöht[77,78,79,80,82]. Daher wirkt Taurolin in vivo besser als in vitro[97].

Sofern die für die Wirkungsentfaltung benötigte Einwirkungszeit von Taurolidin (> 6 h) gewährleistet ist, steht der Anwendung dieses Wirkstoffs aus toxikologischen Gründen nichts im Weg, da toxische Wirkungen einer Behandlung mit Taurolin als 2 %ige Lösung nicht beschrieben sind. Auf Grund fehlender Zytotoxizität[25] kommt Taurolin zur antiseptischen Spülung von Körperhöhlen in Betracht, z. B. zur kontinuierlichen Spül-Saug-Drainage der lavagebedürftigen Peritonitis, als Monotherapie oder in Kombination mit systemischen antimikrobiellen Chemotherapeutika. Taurolidin wird aufgrund der geringen Molekülgröße rasch resorbiert, woraus eine Wirksamkeit auch in der tela subserosa resultiert. Toxikologisch ergeben sich daraus keine Konsequenzen.

4. Weitere Wirkstoffe und Methoden

Zusätzlich zu den vorher beschriebenen Maßnahmen werden bei Problempatienten (z.B. im nicht operationsfähigen Zustand) ergänzende Maßnahmen benötigt, auf die hier nur in tabellarischer Form verwiesen wird (Tab.1). In diesem Zusammenhang zeichnet sich die Madentherapie (auch als Biochirurgie bezeichnet) als neuer Hoffnungsträger für Problemlösungen im Gesamtkonzept der chirurgischen Wundbehandlung ab[53]. Etwa 80% derartig behandelter chronischer Wunden wurden innerhalb einer Woche komplett debridiert, ohne das gesundes Gewebe in Mitleidenschaft gezogen wird[84,87]. Die Madentherapie war konventionellen Behandlungsverfahren signifikant überlegen und wird von den Patienten in der Regel ohne Abscheu angenommen[85,86]. Obwohl die Madentherapie von den meisten Patienten gut toleriert wurde, ist über eine zeitweilige Schmerzhaftigkeit während der Anwendung berichtet worden, die in Einzelfällen eine analgetische Behandlung erforderlich machte[84]. Im direkten Vergleich mit Hydrogelen waren die Therapiekosten der Madentherapie auf Grund beschleunigter Wundheilung, geringeren Materialaufwands und reduzierten Antibiotikaverbrauchs signifikant geringer[89]. Die Maden bewirken nicht nur ein effektives Debridement, sondern führen in vitro zu einer Keimzahlverminderung um bis zu 5 lg-Stufen (Daeschlein et al., in Vorb.). Die Ursache hierfür dürfte nicht nur die direkte Ingestion der

Mikroorganismen sein[92]. Durch die Lebenstätigkeit der Maden kommt es bei Haltung auf Blutagar zu einer Thiocyanatabgabe, wodurch dessen Gehalt im Agar auf das 2-10fache ansteigt[90]. In Verbindung mit den Peroxidasesystemen ist damit die Bildung von Hypothiocyanit zu postulieren, einer mikrobiozid hoch wirksamen Verbindung, die u.a. für die Regulation der Mundhöhlenflora maßgeblich ist[91]. Zusätzlich wurde eine antibiotisch wirksame Substanz in Madenextrakten nachgewiesen[93]. In Übereinstimmung zu diesen in vitro Befunden konnten mit der Madentherapie MRSA-Wundinfektionen erfolgreich behandelt werden[94,95]. Als weitere Wirkung ist durch Präparationen von Haemolymphe und alimentären Sekreten der Madenlarven eine Stimulierung von Fibroblasten nachweisbar, die 12 % des Ausmaßes der durch epidermalen Wachstumsfaktor induziertern Stimulation erreichte[96].

Tab. 1 Weitere geeignete Möglichkeiten zur Therapie kolonisierter bzw. infizierter Wunden

	Wirkdauer pro Einzelapplikation/Nebenwirkungen		
Mittel / Methode	**Minuten bis Stunden**	**Stunden bis 1Tag**	**Stunden bis Tage (1-7 Tage)**
Silberhaltige Wundauflagen [48,50]			**X** (je nach Produkt - unterschiedlich lange Wirksamkeit)
Spezielles zur lokalen Infektionsbehandlung			
Vakuumversiegelung mit Polyurethanschaumstoff[51]		**X** (vom Hersteller empfohlener täglicher Wechsel bei Wundinfektion)	
Vakuumversiegelung mit Polyvinylalkoholschaum-stoff[51]			**X** (evt. kombiniert mit Lavage)
Fliegenlarven [83,84,88] (Lucilia sericata)			**X** (1-4 Tage)

5. Obsolete oder entbehrliche Wirkstoffe

Darunter müssen alle Substanzen und Substanzgemische genannt werden, die aus Gründen unsicherer Wirksamkeit, kritischer Zytotoxizität, Irritations- und Allergiepotential, Schmerzinduktion, Resistenzentwicklung und/oder resorptiver Risiken nicht bzw. nicht mehr empfehlenswert für die Anwendung sind bzw. für die der Wirkungsnachweis fehlt.

Lokalantibiotika

Hierunter werden Antibiotika verstanden, die auf Grund fehlender Resorption und/oder ihrer systemischen Toxizität nur lokal anwendbar sind, z. B. Neomycin, Kanamycin, Mupirocin.

Die wesentlichen Gründe, die grundsätzlich eine strikte Ablehnung der lokalen Antibiotikaapplikation an Wunden begründen, sind:

- das zu schmale Wirkungspektrum und die unzureichende, im wesentlich nur mikrobiostatische Wirksamkeit der angewendeten Substanzen, die in jüngerer Zeit auch bei Anwendung in der Nasenhöhle zur Sanierung bei MRSA-Kolonisation deutlich wurde[54]
- das hohe Risiko der Auslösung von mikrobiellen Resistenzen einschließlich Kreuzresistenzen zu systemisch eingesetzten Antibiotika
- ungenügende oder fehlende Wirksamkeit bei mehrfach resistenten Erregern (z.B. MRSA)
- keine remanente Wirksamkeit (z.B. auf Grund lokaler Metabolisierung)
- ungenügende Konzentration am Wirkort
- zytotoxisches Potential bei längerfristiger, oft bereits schon bei kurzfristiger Anwendung[31]
- ausgeprägtes Allergiepotential[55].

Antimikrobielle Chemotherapeutika

Die lokale Anwendung systemischer Antiinfektiva ist in erster Linie wegen des Risikos der mikrobiellen Resistenzentwicklung kontraindiziert[56].

In jedem Fall muss bei der Therapie von Wundinfektionen ebenso wie bei prophylaktischer Zielsetzung sorgfältig abgewogen werden, ob die Infektion mit hoher Wahrscheinlichkeit durch lokale Applikation prinzipiell geeigneter Wirkstoffe beherrschbar ist oder ob eine adiuvante systemische Anwendung von Antiinfektiva erforderlich ist. Sofern ersteres zutrifft, ist die Anwendung von Antiseptika unter folgenden Voraussetzungen der lokalen Anwendung von systemischen Antiinfektiva bzw. auch von sog. Lokalantibiotika überlegen:

- Für Antiseptika mit mikrobiozider Wirkung (z. B. Iodophore, Octenidin, Polihexanid) ist ein Wirkungsvorteil gegenüber den lediglich mikrobiostatisch wirksamen lokalen

Antibiotika gegeben. Ein Beispiel hierfür ist das Versagen einer Reihe von Antibiotika zur Sanierung einer MRSA-Kontamination in der Nase[54] einschließlich der langen Sanierungsdauer und dem Rekolonisierungsrisiko bei Anwendung von Mupirocin[57] im Gegensatz zur raschen Effektivität von Iodophoren in diesem Anwendungsbereich, die bisher allerdings nur für MSSA nachgewiesen wurde[40].

- Mit der mikrobioziden Wirkung ist das Fehlen einer bakteriellen Resistenzentwicklung gegen Antiseptika ein wesentlicher Vorzug.
- Bei richtiger Wirkstoffauswahl sind Antiseptika weniger zytotoxisch als Antibiotika[31].
- Durch die lokale Applikation werden antiseptisch wirksame Gewebespiegel gewährleistet, ohne dass im übrigen Organismus eine antimikrobiell wirksame Konzentration erreicht wird. Dadurch reduziert sich das Risiko systemischer Nebenwirkungen, wie sie für eine Reihe systemischer Antiinfektiva bekannt sind.
- Im Unterschied zu den Antibiotika stehen bei modernen Wundantiseptika aufgrund ihrer Struktur Wirkstoffe ohne allergene Risiken zur Verfügung.

Antiseptika

Die in Tabelle 2 aufgelisteten Antiseptika sind aus verschiedenen Gründen (Wirksamkeit, Verträglichkeit) entweder generell abzulehnen oder in der Anwendung besonderer Situationen vorbehalten [1,2,5,11,15,16,25,58-60,99,100].

Silbersulfadiazin, ein Komplex aus Silber und Sulfadiazin, einem Sulfonamid, wird z.T. noch zur Behandlung von Verbrennungswunden vor operativer Nekroseabtragung angewendet. Da die Nutzen-Risiko-Relation zunehmend kritischer gesehen wird, erscheint eine ausführlichere Einschätzung angebracht. Es ist davon auszugehen, dass bei mikrobiostatisch wirkenden Mitteln wie Silbersulfadiazin nur bei niedrigen Keimbelastungen ($< 10^5$ KbE/g Gewebe) eine Wirksamkeit erwartet werden kann. Die Zytotoxizität[59,60] dieses Wirkstoffs dürfte die Ursache der Verzögerung der epidermalen Regeneration in Verbindung mit passageren Zeichen einer Dermatitis-ähnlichen Reaktion mit Spongiose, Parakeratose und Pseudocarcinomatose[58] sein. Auf Wundoberflächen bildet sich ein schwer löslicher Salbe/Eiweiß-Komplex, der bei Verbrennungswunden eine optische Wundbeurteilung unmöglich macht. Dadurch ist die Verbrennungstiefe visuell nicht mehr erfassbar. 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. Nasskeime wie P.aeruginosa, die oft schwer beherrschbar sind. Als Konsequenz muss häufiger operativ interveniert werden, um schwerwiegende Defektheilungen sowie ggf. eine Generalisierung der Infektion zu verhindern. Diese Situation wird immer wieder bei Sekundärzuweisungen von Brandverletzten mit länger als 5 d bestehender Vorbehandlung unter Silbersulfadiazin beobachtet (Eisenbeiß, pers. Mitt.). Grundsätzlich ist gerade im Bereich der Behandlung von Problemwunden wie beispielsweise bei Brandverletzungen eine eher kurzfristige Vorbehandlungsphase sinnvoll, unter der das Wundareal nach Debridement lokal einerseits antiseptisch behandelt sein sollte, aber jederzeit beurteilungsfähig bleiben muss. Daher ist der Einsatz von Silbersulfadiazin behandlungstaktisch für den Heilungsverlauf eher von protrahierendem Charakter und mangels Beurteilungsfähigkeit von Veränderungen im Wundareal unerwünscht. Diese Form der Lokalbehandlung bedingt zusätzlich oft eine unnötig höhere Belastung von Patienten und Personal durch häufigere Verbandwechsel und der z.T. schmerzhaften Ablösung als beispielsweise die Anwendung von Lavasept-Fettgaze (Eisenbeiß, pers. Mitt.).

Als systemische Nebenwirkungen wurden passagere Leukopenien, die speziell bei Patienten mit Immunabwehrschwäche unerwünscht sind, und selten Exantheme beobachtet[1]. Bei Anwendung auf Brandwunden wurden Silberkonzentrationen im Blut bis 440 µg/l und im Urin bis 12 µg/l bestimmt, die toxikologisch und allergologisch relevant werden können (Leber, Niere, ZNS)[71]. Als Konsequenz wird bei Anwendung dieses Wirkstoffs ein Monitoring der Silberresorption im Blut und/oder Urin empfohlen[71]. 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[98].

Als Fazit ergibt sich die Schlussfolgerung, dass die Anwendung von Silbersulfadiazin zumindest bei Verbrennungen entbehrlich ist, da es bessere Alternativen gibt.

Auch 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[70].

Tab. 2 Merkmale obsoleter oder entbehrlicher Wirkstoffe zur Wundantiseptik

Wirkstoff	Vorteile	Nachteile	Eignung zur Wundantiseptik
8-Chinolinol	keine	unzureichend wirksam, mutagen neurotoxisch, allergen, tierexp. carcinogen	entbehrlich
Chloramin T	keine	unzureichend wirksam, Inaktivierung durch Blut, allergen, zytotoxisch	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	obsolet

		wirksam, Resistenzent-wicklung, instabil unter Lichteinwirkung	
Farbstoffe	keine	unzureichend wirksam, lokal unverträglich, z. T. systemische Risiken	obsolet
Nitrofural	keine	unzureichend wirksam, mutagen, allergen, induzierte benigne Tumoren, Resorption aus Wunden, Resistenzentwicklung möglich	entbehrlich
organische Quecksilberverbindungen	keine	erregerabhängig z. T. unwirksam, systemische Nebenwirkungen, Sensibiliseirung, 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 störenden 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

Abschließend ergibt sich beim gegenwärtigen Wissenstand die Schlussfolgerung, dass die Empfehlungen zwar die Grundlage für eine Entscheidungshilfe bieten, aber keinen Anspruch auf vollständige Darstellung aller für die Entscheidungsfindung relevanten wissenschaftlichen Daten erheben können.

Literatur:

1. Kramer A, Heeg P, Harke HP, Rudolph H, Koch S, Jülich WD, Hingst V, Merka V, Lippert H (1993): Wundantiseptik
   In: Klinische Antiseptik: 163-191

2. Kramer A, Wendt M, Werner HP (1995):
   Möglichkeiten und Perspektiven der klinischen Antiseptik
   mhp, Wiesbaden

3. Baharestani M (1999):
   The clinical relevance of debridement
   In: Baharestani M, Goltrup F, Holstein P, Vanscheidt W (eds) The clinical relevance of debridement. Springer, Berlin Heidelberg

4. Dräger E, Winter H (1999):
   Surgical debridement versus enzymatic debridement
   In: Baharestani M, Goltrup F, Holstein P, Vansceidt W (eds) The clinical relevance of debridement. Springer, Berlin Heidelberg

5. Kramer A, Bergemann R, Bruck J, Kammerlander G, Metelmann HR, Roth B, Rudolph P (1999):
   Indikationen und Auswahlkriterien für lokale Wundantiinfektiva und Wundauflagen im Rahmen der chirurgischen Wundbehandlung
   Loseblattsammlung Hygiene in Krankenhaus und Praxis I-20.5, ecomed Landsberg, 1-16

6. Daróczy J (2002):
   Antiseptic efficacy of local disinfecting povidone-iodine (Betadine®) therapy in chronic wounds of lymphedematous patients
   Dermatology 204, supp 1:75-78

7. Görtz G, Reimer K, Neef H (1996):
   Entwicklung, Eigenschaften und Bedeutung von PVP-Iod
   In: Topische Infektionstherapie und Prophylaxe: 3-7

8. Mlangeni D, Daschner F (1995):
   Povidine-iodine: Evaluation of povidone-iodine as an antiseptic
   Antiinfective Drugs Chemother 13, 3:161-167

9. Michel D, Zäch GA, von Arx P, Geng V (1996):
   Wachstumshemmende Wirksamkeit von Antiseptika im Suspensionstest in vitro auf Methicillin-resistente Staphylococcus aureus-Stämme (MRSA), Pseudomonas aeruginosa und Escherichia coli
   In: Topische Infektionstherapie und Prophylaxe: 9-12

10. Kramer A, Behrens-Baumann W (1997):
    Prophylactic use of topical anti-infectives in ophthalmology
    Ophthalmologica 211, Supp 1:68-76

11. Kramer A (2001):
    Antiseptika und Händedesinfektionsmittel
    In: Korting HC, Sterry W (Hrsg) Therapeutische Verfahren in der Dermatologie Blackwell Wissenschaft Berlin, 273-294

12. Gershenfeld L (1962):
    Povidone-iodine as a sporicide
    Am J Pharm 134: 78-81

13. Esanu V, Profeta A (1987):
    Antiviral Antiseptics
    In: Kramer A, Krasilnikow AP, Weuffen W, Berencsi G, Gröschel D, Kemter BP (Hrsg) Handbuch der Antiseptik, Bd. II/3, Antibakterielle, antifungielle und antivirale Antiseptik –ausgewählte Wirkstoffe (Hrsg. Kramer A, Weuffen W, Krasilnikow AP, Gröschel D, Bulka E, Rehn D), Fischer, Stuttgart, New York, 98-122

14. Wutzler P, Sauerbrei A, Klöcking R, Straube E, Schacke M, Thust R, Fleischer W, Reimer K (2000):
    Virucidal and chlamydicidal activities of povidone-iodine liposome complex
    Ophthalmic Res 32: 118-125

15. Kramer A, Rudolph P, Pitten FA, Behrens-Baumann W, Reimer K, Glück U (2000):
    Antiseptika im Kampf mit den Keimen
    Pharm Ztg 145, 2:11-19

16. Werner HP (1992):
Die mikrobizide Wirksamkeit ausgewählter Antiseptika
Hyg Med 17, 2:51-59

17. 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, im Druck

18. Hierholzer G, Görtz G (1984):
PVP-Jod in der operativen Medizin. Grundlagen, klinische Anwendung und Ergebnisse
In: PVP-Jod in der operativen Medizin: 280

19. Müller G, Kramer A (2003):
In vitro action of combinations of selected antimicrobial agents and adult bovine articular cartilage (sesamoid bone)
Chem-Biol Interactions 145:331-336

20. König B, König W, Reimer K (1997):
Jod - die Stellung eines alten Desinfektionsmittels in der modernen Infektiologie
Dtsch Med Wochenschr 122, 5:141

21. König B, Reimer K, Fleischer W, König W (1997):
Effects of Betaisodona on parameters of host defense
Dermatology 195, supp 2:42-48

22. Kramer A, Adrian V, Adam C (1993):
Vergleich der Toxizität von Lavasept und ausgewählten Antiseptika
Hyg Med 18, 1:9-16

23. Kramer A, Adrian V (1996):
Antiseptika als Alternative zu systemischen Antiinfektiva mit Ergebnissen zur Gewebeverträglichkeit im Explantationstest als einem weiterentwickelten In-vitro-Prüfmodell
In: Hierholzer G, Reimer K, Weissenbacher ER (Hrsg) Topische Infektionstherapie und Prophylaxe, Thieme, Stuttgart – New York, 19-23

24. Kramer A, Adrian V, Rudolph P, Kühl H (1995):
In-Vitro-Prüfung der Verträglichkeit ausgewählter antiseptischer Wirkstoffe bzw. Präparate
In: Kramer A, Wendt M, Werner HP (Hrsg) Möglichkeiten und Perspektiven der Klinischen Antiseptik. mhp, Wiesbaden, 41-48

25. 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, 8:840-845

26. Neef H, Meyer M, Fischbeck O (1996):
Erfahrungen in der therapeutischen und prophylaktischen Anwendung von PVP-Iod im Thoraxbereich
In: Topische Infektionstherapie und Prophylaxe: 51-56

27. Stobernack A, Achatzy R (1996):
Behandlungskonzepte zur Infektionsvermeidung und Therapie infektiöser Komplikationen in der Thorax- und Gefäßchirurgie
In: Topische Infektionstherapie und Prophylaxe: 57-59

28. European Tissue Repair Society (1997) Iodine revisited. ETRS Bull 4 (1): 2-5

29. Görtz G (1996):
PVP-Iod zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie
In: Topische Infektionstherapie und Prophylaxe: 61-68

30. Ganzer D, Völker L, Follak N, Wolf E, Granzow H (2001):
Reaktion des hyalinen Gelenkknorpels und der Synovialis auf eine intraartikuläre Instillation von verschiedenen Antiinfektiva
Arthroskopie 14: 31-44

31. 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 differnet ex vivo models
Dermatology 204, supp 1:86-91

32. Reimer K, Vogt PM, Brögmann B, Hauser J, Roßbach O, Kramer A, Rudoph 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

33. Bruck JC, Koch S, Kramer A (2000):
Klinische und histologische Untersuchungen zur Wirksamkeit von Lavasept auf granulierenden bzw. epithelisierenden Wunden
Hyg Med Suppl. 1: 46

34. Harke HP, Streek M (1989):
Octenidin - ein neuer antimikrobieller Wirkstoff
Hyg Med 14: 372-374

35. Schülke & Mayr GmbH (1997):
Adjuvante und unterstützende Wundversorgung mit Octenisept®
Firmenschrift 1086/I/5.0/5/97/vDuN

36. Falanga V (2000):
Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds
Wound Repair Regen 8: 347-350

37. Skripitz R, Werner HP (1994):
Bakterizide Langzeitwirkung ausgewählter Antiseptika
Hyg Med 19, 4:199-204

38. 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

39. Kallenberger A, Kallenberger C, Willenegger H (1991):
Experimentelle Untersuchungen zur Gewebeverträglichkeit von Antiseptika
Hyg Med 16, 10:383-395

40. Kramer A, Glück U, Heeg P, Werner HP (2001):
Antiseptik
In: Krankenhaus- und Praxishygiene: 252-268

41. Sellmer W (2001):
Lokaltherapeutika, speziell Antiseptika, in der Behandlung chronischer Wunden – eine aktuelle Bewertung
Med Praxis 2: 20-30

42. Roth B, Müller J, Willenegger H (1985):
Intraoperative Wundspülung mit einem neuartigen lokalen Antiseptikum
Helv Chir Acta 52: 61-65

43. Willenegger H (1995):
Lokale Antiseptika in der Chirurgie – eine Wiedergeburt?
Unfallchir 20: 94-110

44. Willenegger H (1994):
Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antiinfektivum
Arbeitstagungen Liesetal 1992 und 1993
Hyg Med 19, 4:227-233

45. Kramer A, Willenegger H (1994):
Editorial. Perioperative Antibiotikaprophylaxe – dominierende Möglichkeit zu Infektionsprophylaxe bei chirurgischen Eingriffen?
Hyg Med 19, 4:180-182

46. 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

47. Berg A (2000):
Einfluß der peritonealen Spülung mit dem Antiinfektivum Polihexanid/Lavasept® auf die experimentell induzierte Peritonitis beim Meerschweinchen
Diss Med Fak Univ Greifswald

48. Furr JR, Russel AD, Turner TD, Adrews A (1994):
Antibacterial activity of Actisorb Plus, Actisorb and SILVER nitrate
J Hosp Infect 27: 201-208

49. Rudolph P, Werner HP, Kramer A (2000):
Untersuchungen zur Mikrobizidie von Wundauflagen
Hyg Med 25: 184-186

50. Müller G, Winkler Y, Kramer A (2003):
Antibacterial activity and endotoxin-binding capacity of Actisorb® Silver 220
J Hosp Inf 53: 211-214

51. Lippert H (Hrsg), Kramer A, Piatek S, Schulz HU, Tautenhahn J (Mitarb) (2001): Wundatlas: Wunde, Wundbehandlung und Wundheilung
Barth, Heidelberg

52. Gallenkemper G (1999):
Biochirurgie in der Behandlung von Problemwunden Teil 1 und 2
ZfW Nr. 10/2 6-10 und 38-40

53. Fleischmann W, Russ M, Moch D, Marquardt C (1999):
Biochirurgie – Sind Fliegenmaden wirklich die bessere Chirurgie
Chirurg 70:1340-1346

54. Hingst V, Vergetis W (1993):
Antiseptische Sanierung von Staphylococcus aureus-Keimträgern in der Nase
In: Kramer A, Gröschel D, Heeg P, Hingst V, Lippert H, Rotter M, Weuffen W (Hrsg) Klinische Antiseptik. Springer, Berlin Heidelberg New York, 233-245

55. Kimura M, Kawada A (1998):
Contact sensitivity-induced by neomycin with cross-sensitivity to other aminoglycoside antibiotics
Contact Dermatitis 39: 148-15015

56. Lyon BR, Skurray R (1987):
Antimicrobial resistance of staphylococcus aureus: genetic basis
Microbiol Rev 51, 1:88-134

57. Zastrow KD, Kramer A (2001):
Recommendations for Isolation and Antiseptic Sanitation of Patients with MRSA Colonisation or Infection
In: Kramer A, Behrens-Baumann W (eds): Antiseptic Prophylaxis and Therapy of Ocular Infections Karger, Basel, 250-262

58. Hoekstra MJ, Hupkens P, Dutrieux RP, Bosch MM, Brans TA, Kreis RW (1993):
A comparative burn wound model in the New Yorkshire pig for the histopathological evaluation of local therapeutic regimens: silver sulfadiazine cream as a standard
Br J Plast Surg 46, 7:585-589

59. Zapata-Sirvent RL, Hansbrough JF (1993):
Cytotoxicity to human leukocytes by topical antimicrobial agents used for burn care
J Burn Care Rehabil 14: 132-140

60. McCauley RL, Li YY, Chopra V, Herndon DN, Robson MC (1994):
Cytoprotection of human dermal fibroblasts against silver sulfadiazine using recombinant growth factors
J Surg 56: 378-384

61. 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. Thieme, Stuttgart New York, 61-68

62. Kramer A (1999):
Replik zum Artikel "Aktuelles Präparatespektrum und Anwendungsempfehlungen für die Wundantiseptik" im Hygiene Monitor 8/99
Hygiene Monitor Jahrgang 5: 12/99

63. Grassberger M (2002):
Wundbehandlung mit Fliegenlarven Teil 1 und Teil 2
Hygiene Monitor Jahrgang 8: 11/2002 und 12/2002

64. Behrens-Baumann W, Kramer A (2002):
Pre-, Intra- and Postoperative Antisepsis in Eye Surgery
In: Kramer A, Behrens-Baumann W (eds) Antiseptic Prophylaxis and Therapy in Ocular Infections. Karger, Basel, 212-222

65. www.octenisept.Schuelke-Mayr.de

66. Werner HP, Kramer A (1995):
Mikrobiologische Anforderungen an lokale Antiinfektiva unter spezieller Berücksichtigung der antiinfektiven Wundbehandlung
In: Kramer A, Wendt M, Werner HP (Hrsg) Möglichkeiten und Perspektiven der klinischen Antiseptik. mhp, Wiesbaden, 26-30

67. 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

68. Harke HP (1997):
Moderne Schleimhautantiseptika – Octenidindihydrochlorid
Vorgestellt auf dem 2. Ulmer Hygiene-Symposium

69. Tompkins RG, Burke JF (1992):
Infections of Burn Wounds
In: Bennet JV, Brachman PS (eds) Hospital Infections
3th ed, Little Bronm Boston, 711-730

70. Bruck JC, Koch S, Kramer A (1998):
Klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit von Lavasept auf granulierendem bzw. epithelisierenden Wunden
Hyg Med 23, supp 2:46

71. 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

72. Hara J, Yasuda F, Higashitsutsumi M (1997):
Preoperative disinfection of the conjunctival sac in cataract surgery
Ophthalmologica 211 (suppl1):62-67

73. Binder C, de Kaspar HM, Engelbert M, Klaus V, Kampik A (1989):
Bakterielle Keimbesiedelung der Konjunktiva mit Propionibacterium acnes vor und nach Polyvidon-Jod-Applikation vor intraokularen Eingriffen
Ophthalmologe 95:438-441

74. Binder C, de Kaspar HM, Klaus V, Kampik A (1999):
Präoperative Infektionsprophylaxe mit 1%iger Polyvidon-Jod-Lösung am Beispiel von konjunktivalen Staphylokokken
Ophthalmologe 96:66663-557

75. German-Austrian recommendation for post-exposure prophylaxis of HIV infection (1999):
AWMF-online Leitlinie
www.AWMF/II/aids004e.htm

76. Görtz G (1991):
Intraoperative Spülung mit antiseptischen Lösungen
In: Infektionsverhütung in der Chirurgie: 291-303

77. Bedrosian I, Sofia RD, Wolff SM, Dinarello CA (1991):
Taurolidine, an analogue of the amino acid taurine, suppresses interleukin 1 and tumor necrosis factor synthesis in human peripheral blood mononuclear cells
Cytokine 3: 568-57

78. Billing A, Frohlich D, Ruckdeschel G (1992):
Der Einfluss von Taurolin auf die körpereigene Abwehr und die Keimelimination bei der menschlichen Peritonitis
Langenbecks Arch Chir 377: 180-185

79. Reding R, Pfirrman RW (1995):
Taurolidine peritoneal lavage as prophylaxis against infection after elective colorectal surgery [letter; comment]
Br J Surg 82: 569

80. Rosman C, Westerveld GJ, van Oeveren W, Kooi K, Bleichrodt RP (1996):
Effect of intraperitoneal antimicrobials on the concentration of bacteria, endotoxin, and tumor necrosis factor in abdominal fluid and plasma in rats
Eur Surg Res 28: 351-360

81. Traub WH, Leonhard B, Bauer D (1993) :
Taurolidine: in vitro activity against multiple-antibiotic-resistant, nosocomially significant clinical isolates of Staphylococcus aureus, Enterococcus faecium, and diverse Enterobacteriaceae
Chemother 39: 322-330

82. 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

83. Mumcuoglu K, Ingber A, Gilead L, Stessman J, Friedman R, Schulman H, Bichucher H (1999):
Maggot therapy for the treatment of intractable wounds
Int J Dermatol 38:623-627

84. Wollina U, Liebold K, Schmidt WD, Hartmann M, Fassler D (2002):
Biosurgery supports granulation and debridement in chronic wounds – clinical data and remittance spectroscopy measurement
Int J Dermatol 41:635-639

85. Sherman RA (2002):
Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers Wound Rep Regen 10:208-214

86. Sherman RA (2003):
Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unrsponsive to conventional therapy. Diab Care 26: 446-451

87. Sherman RA, Wyle F, Vulpe M (1995):
Maggot therapy for treating presssure ulcers in spinal cord injury patients
J Spinal Cord Med 18:71-74

88. Courtenay M, Vhurch JCT, Ryan TJ (2000):
Larva therapy in wound management
J Royal Soc Med 93: 72-74

89. Wayman J, Nirojogi V, Walker A, Sowinski A, Walker MA (2000):
The cost effectiveness of larval therapy in venous ulcers
J Tiss Viabil 10: 91

90. Daeschlein G, Below H, Hoffmeister B, Jünger M, Kramer A (2003):
Antibakterielle Effekte von Fliegenmaden (Lucilia sericata) in vitro zur Wundbehandlung ZfW Sonderband 24-25

91. Weuffen W, Kramer A, Paetzelt H, Lüdde KH (1984):
Biologische Bedeutung von Thiocyanat und Schlußfolgerungen für die lokale Infektabwehr
In: Weuffen W, Berencsi G, Gröschel D, Kemter BP, Kramer A, Krasilnikow AP, Handbuch der Antiseptik. Bd I/4, S 218-257

92. Thomas S, Ancdrews AM, Hay NP, Bourgoise S (1999):
The anti-microbial activity of maggot secretions: results of a preliminary study
J tiss viabil 9: 127-135

93. Pavillard ER, Wright EA (1957):
An antibiotic from maggots
Nature 2: 916-917

94. Dissemond J, Koppermann M, Esser S, Schultewolter T, Goos M, Wagner SN (2002): Therapie eines Methicillin-resistenten Spaphylokokkus aureus (MRSA) im Rahmen der Behandlung eines chronischen Ulkus mittels Biochirurgie
Hautarzt 53: 608-612

95. Bonn D (2000):
Maggot therapy: an alternative of wound infection
Lancet 356: 1174

96. Prete PE (1997):
Growth effects of phaenicia sericata larval extracts on fibroblasts: mechanism for wound healing by maggot therapy
Life Sci 60: 505-51097.

97. Taurolin®. Taurolidin. Chirurgische Spüllösung für die Lokaltherapie von intraabdominellen Infektionen (1988)
Thomae (erhältlich beim BPI)

98. Goodman and Gilmans (1980):
The Pharmacological Basis of Therapeutics
6th Ed, MacMillan, New York, 977

99. Kramer A (1993) Acriflavinumchlorid, Ethacridinlactat. In: Bruchhausen v.F, Ebel S,
Frahm AW, Holzgrube U, Dannhardt G (Hrsg) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Stoffe, Springer, Berlin, Bd 7, 65, 1105

100. http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/od481908.html#Q