Gefäßchirurgie 2020 · 25:272–276

<https://doi.org/10.1007/s00772-020-00639-y>

Online publiziert: 21. April 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

J.-D. Rembe^{1,2} · E. K. Stürmer^{2,3}¹ Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland² Stiftungsprofessur für Translationale Wundforschung, Zentrum für Biomedizinische Ausbildung und Forschung (ZBAF), Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke, Witten, Deutschland³ Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg, Deutschland

Die moderne Wundantiseptik – Indikationen und Limitationen, zwischen Wissen, Wunsch und Unsicherheit

Infizierte Wunden adäquat zu behandeln, bleibt eine medizinische Herausforderung. Von jährlich ca. 2,7 Mio. Wundpatienten in Deutschland [1] leiden bis zu acht Prozent unter postoperativen Wundinfektionen [2]; 78 % aller chronischen Wunden sind mit einem Biofilm besiedelt, einem polymikrobiellen Belag, welcher durch Oberflächenanheftung und Selbsteinbettung in einen Schutzfilm aus extrazellulärer polymerer Substanz (EPS) höchst resistent gegen antimikrobielle Wirkstoffe ist [3]. Ein aktuelles und evidenzbasiertes Wund- und Infektionsmanagement mit bedachter Indikationsstellung, basierend auf anwendungsorientierten Leitlinien muss hier das Ziel sein. Die Wahl des richtigen antimikrobiellen Wirkstoffs mag dabei trivialer erscheinen als sie tatsächlich sein sollte. Vielerorts folgen Therapie-regime regionaler Überzeugung, veraltetem Wissen oder eingeschliffenen Praktiken. Mit dem sicherheitsorientierten Grundgedanken „Viel hilft viel“ und „Lieber zu viel als zu wenig“ werden hochpotente (jedoch auch potenziell toxische) antiseptische Substanzen, auch obsolete Wirkstoffe, zu unreflektiert ohne Berücksichtigung des Kontaminationsgrades, des Wundstadiums oder der Therapieintention eingesetzt. Solche Herangehensweisen sind in Zeiten zielgerichteter, differenzierter Medizin weder sinnvoll noch gerechtfertigt.

Leider stehen zur Nutzung antimikrobieller Wundspüllösungen und Antiseptika nur wenige qualitativ hochwertige klinische Studien mit robustem Design und ausreichender Power zur Verfügung. Aktuelle Leitlinien [4] sowie Metaanalysen kommen daher regelhaft zu dem Urteil, dass keine abschließend verlässliche Aussage getroffen werden kann, welche Antiseptika für bestimmte Indikationen idealerweise zu nutzen sind. Um dennoch eine alltagstaugliche Synopsis zu erreichen, wurden in jüngster Vergangenheit mehrere nationale und internationale Konsensusempfehlungen und „Best-Practice-Guidelines“ zum Management von Wundinfektionen [5], Biofilmen [6] und zur Antiseptikawahl [7] erstellt. Diese führen die Gesamtheit der bestehenden Evidenz vom experimentellen In-vitro-Ansatz über translationale und klinische Forschung bis hin zur Expertenmeinung zusammen. Solche Empfehlungen sind dringend notwendig, dürfen jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass sowohl im Bereich der Grundlagen- als auch der klinischen Forschung Datenlücken, Kontroversen und Unklarheiten herrschen, die es adäquat zu adressieren gilt.

Korrekte Indikationsstellung als Fundament

Die Grundlage für eine korrekte Indikationsstellung und die Auswahl antimikrobieller Substanzen sollten mehrere Aspekte bilden, nicht nur das Kriterium der stärksten und breitesten Wirksamkeit:

1. Belastung/Resilienz: mikrobielle Belastung vs. Geweberesilienz (Widerstandsfähigkeit)
2. Wundstadium: akute vs. chronische Wunde
3. Behandlungsintention: präventiv (Dekontamination/Dekolonisation) vs. therapeutisch

Der Aspekt der Belastung/Resilienz basiert auf dem Wundinfektionskontinuum [5], das verschiedene Stadien der mikrobiellen Belastung von der Kontamination bis zur systemischen Infektion skizziert (Abb. 1). Dabei steigen Virulenz und Zahl der mikrobiellen Erreger, während die Resilienz des Gewebes umgekehrt proportional dazu abnimmt.

Weiter spielt die Art der Wunde eine relevante Rolle: Eine traumatische oder postoperative Wunde (akut) weist meist eine ausreichend hohe Geweberesilienz auf, um regelhaft zu heilen, während der chronischen Wunde diese durch Grunderkrankungen, lokale Dysregulation oder mangelnde Lokalthherapie fehlt.

Abb. 1 ▲ Wundinfektionskontinuum (adaptiert nach International Wound Infection Institute (IWII) [5]). Zunehmende mikrobielle Belastung und daraus resultierende lokale und systemische Manifestationen. Der rote Kasten zeigt die bekannten direkten sowie spezifische indirekte Zeichen der lokalen Wundinfektion. *CRP* C-reaktives Protein, *PCT* Procalcitonin

Eine zusätzliche mikrobielle Belastung, Infektion oder Biofilmbildung reduziert die Gewebewitalität bzw. -resilienz weiter (Abb. 2).

Ebenfalls ist die Behandlungsintention zu bedenken und festzulegen. Hierbei fließen die vorgenannten Aspekte mit ein, um einen leichtfertigen „Viel-hilft-viel“-Ansatz zu vermeiden. Anderenfalls würde therapiert werden, wo Prävention ausreicht. Daher ist zwischen präventivem und therapeutischem Einsatz antimikrobieller Produkte zu unterscheiden: Bei geringer Kontamination bzw. Kolonisation ohne Anzeichen lokaler Infektion gilt es, die Zunahme der mikrobiellen Belastung auf ein kritisches Niveau zu verhindern bzw. eine Reduktion zu erreichen, ohne die Geweberegeneration durch zelltoxische Einflüsse zu gefährden. Ist ein kritisches Niveau der bakteriellen Kolonisation erreicht oder überschritten, liegt eine

(lokale) Infektion vor, und die therapeutische Behandlung steht im Vordergrund, während zelltoxische Auswirkungen der Antiseptika vorübergehend in den Hintergrund rücken (der Hauptschadensfaktor zu diesem Zeitpunkt ist die Infektion, die es zu kontrollieren gilt).

Wechselspiel zwischen antiseptischer Wirkung und potenzieller Zelltoxizität

Diese Differenzierung zwischen Prävention und Therapie, unter dem Zusammenhang von antiseptischer Wirkung und potenziell zelltoxischer Nebenwirkung, wird häufig unterschätzt. Dadurch werden „saubere“ oder gering kontaminierte Wunden teils Wochen und Monate mit Antiseptika behandelt, obwohl keine Indikation dafür besteht. Antiseptische Wirkstoffe haben keine

selektive Wirkung auf Mikroorganismen, sondern bergen auch immer das Risiko, für die Geweberegeneration relevante Fibroblasten und Keratinozyten zu schädigen. Ein antiseptischer Wirkstoff, der selektiv und effektiv Mikroorganismen attackiert und gleichzeitig keinen negativen Einfluss auf die regenerierenden Zellen hat, existiert bisher nicht. Auch basiert die vielfach beschworene „Antiseptikaresistenz“ überwiegend auf vereinzelt, in-vitro festgestellten bakteriellen Resistenzen, die zurzeit keine klinische Relevanz haben [8, 9]. Damit es gar nicht erst zur Ausbildung relevanter Resistenzen kommt und da sich ein zu freigiebiger Umgang mit Antiseptika negativ auf die Wundheilung auswirkt, wird in der Wundantiseptik, ähnlich wie bei der systemischen Antibiose, immer mehr zu umsichtiger und differenzier-

Abb. 2 ▲ Relation zwischen mikrobieller Belastung und Gewebevitalität/-resilienz. Horizontal ist die von links nach rechts zunehmende mikrobielle Belastung aufgetragen, während vertikal die von oben nach unten abnehmende Gewebevitalität/-resilienz skizziert ist. Die Kugeln symbolisieren die Positionierung von Wunden in Abhängigkeit der beiden Dimensionen (Belastung (B) vs. Resilienz (R)): „saubere“ akute Wunde (B-/R+); „saubere“ chronische Wunde (B-/R-); „infizierte“ akute Wunde (B+/R+); „infizierte/biofilmbesiedelte“ chronische Wunde (B+/R-). Kritisch kolonisierte bzw. infizierte Wunden (akut und chronisch; rechts der Mittellinie) bedürfen einer antimikrobiellen Therapie zur Rekonstitution, während bei lediglich kontaminierten/kolonisierten Wunden (links der Mittellinie) präventive Dekontamination/-kolonisation ausreicht

ter Behandlung mit Reevaluation und Therapie Eskalation, geraten.

Die aktuell relevantesten antiseptischen bzw. antimikrobiellen Wirkstoffe sind Octenidin (OCT), Polyhexanid (PHMB), Natriumhypochlorit/hypochlorige Säure (NaOCl/HOCl), Iodophore und Silberformulierungen [7]. Aus individuellen Profilen zu antimikrobieller Wirksamkeit und Zelltoxizität ergeben sich Empfehlungen für die spezifische Anwendung im Wund- und Infektionsmanagement. Ältere Wirkstoffe wie topische Antibiotika, Chlorhexidin, Silbersulfadiazin oder reines Wasserstoffperoxid sind aufgrund ausgeprägter Toxizität, geringerer antimikrobieller Effektivität und/oder Resistenz- und Toleranzentwicklungen obsolet [7].

Jedoch weisen auch moderne Antiseptika Limitationen auf, wobei grundsätzlich eine wechselseitige direkte Proportionalität zwischen der antimikrobiellen Effektivität und der Zelltoxizität

besteht. Somit geht nicht nur eine hohe antimikrobielle Potenz mit einer gewissen Toxizität einher, sondern eine gute Verträglichkeit oft auch auf Kosten der Wirksamkeit. So fanden In-vitro-Untersuchungen antimikrobieller Wirkstoffe das ausgeprägteste irritative und/oder zytotoxische Potenzial bei obsoleten bzw. jenen Substanzen mit der höchsten antimikrobiellen Wirksamkeit [10–12]. Weitere Faktoren wie Wirkstoffkonzentration, vorgegebene Einwirkdauer und Anwendungsart sind ebenfalls zu beachten, wobei das komplexe Mikromilieu der jeweiligen Wunde (pH-Wert, Proteinkonzentration und -zusammensetzung, Mikrobiom etc.) einen ganz entscheidenden Einflussfaktor darstellt. Es führt häufig zu deutlicher Wirksamkeitsreduktion der antimikrobiellen Stoffe und fördert unvorhersehbare Interaktionen [13–15]. Leider findet dieser therapierelevante Aspekt bisher nur unzureichend Beachtung bei der Zulassung

und präklinischen Testung antimikrobieller Produkte.

Stufenweise Therapie für eine zielgerichtete Wundantiseptik

Anhand der bisher vorhandenen Daten und Wirkprofile lassen sich anforderungsbezogene Empfehlungen und Indikationsschemata für die klinische Anwendung erstellen (Abb. 3): Für geringkontaminierte/kolonisierte Wunden mit ausreichender Geweberesilienz eignen sich antimikrobielle Spüllösungen mit <0,08 % NaOCl/HOCl oder 0,02 % Polyhexanid zur präventiven Reduktion der mikrobiellen Last. Bei zunehmender Belastung und Überschreiten der kritischen Kolonisationsgrenze mit beginnender lokaler Infektion sollten höher konzentrierte NaOCl/HOCl (z. B. 0,2 %) bzw. Polyhexanidlösungen (z. B. 0,04 oder 0,1 %) zum Einsatz kommen.

Abb. 3 ▲ Indikationsschema für die antimikrobielle Wundbehandlung. Basierend auf den Dimensionen „mikrobielle Belastung/Gewebereisilienz“, „Wundstadium“ und „Behandlungsintention“ mit zunehmender Therapieeskalation bei zunehmender Belastung (von links nach rechts). *NaOCl/HOCl* hypochlorige Wundspüllösungen, *NaCl* Natriumchlorid, *PHMB* Polyhexanid, *OCT/PE* Octenidin/Phenoxyethanol, *MRE* multiresistente Erreger

Ausgeprägte Infektionen benötigen eine konsequente Lokaltherapie mit hochwirksamen Antiseptika wie Octenidin/Phenoxyethanol (OCT/PE) oder hochkonzentriertem PHMB, möglichst in Kombination mit einem Debridement und ggf. antibiotischer Systemtherapie. Hier steht die vorübergehende Therapie der gefährdenden Infektion im Vordergrund. Sonderstellungen nehmen die Therapien multiresistenter Erreger (MRE) sowie Biss-, Stich-, Schuss- oder Explosionswunden ein: Bei MRE empfiehlt sich aufgrund der nachgewiesenen guten Wirkung [16] und zur Umgebungsprophylaxe bereits frühzeitig mit Octenidin zu dekontaminieren. Zweitgenannte Wundarten können aufgrund der tieferen Gewebegängigkeit und zusätzlicher antiviraler und fungizider Wirkung frühzeitig mit Iodophoren behandelt werden. Für chronische Wunden sind Iodophore wegen erhöhter Zelltoxizi-

tät und Irritationspotenzial Mittel der zweiten Wahl [7].

Grundsätzlich sollte eine antimikrobielle Therapie zeitlich limitiert und regelmäßig reevaluiert, die notwendige Einwirkzeit beachtet und – wo möglich und notwendig (insbesondere bei Biofilmen) – mit einer Form des Debridements kombiniert werden.

Gemeinsam Datenlage und Wissensstand verbessern

Künftig wird es wichtig sein, die Evidenzlage sowie das Wissen um Wirkprofile, Interaktionen und Limitationen (wie Toxizität) zu verbessern und erste fundierte Empfehlungen weiter zu differenzieren. Dabei müssen alle Aspekte der Forschung zur antimikrobiellen Wundbehandlung verknüpft werden:

- Anpassung der präklinischen In-vitro-Testmethoden an die klinische „real situation“ durch Integration

komplexerer Belastungsszenarien (artifizielles Wundexsudat, humane Biofilmmodele) und Toxizitätstests (3D-Wundmodelle, Ex-vivo-Modelle), um einheitliche und transparente Wirk- und Toxizitätsprofile für alle verfügbaren Substanzen zu generieren.

- Bessere Vernetzung zwischen Wundzentren, spezialisierten Kliniken, Herstellern und Gesellschaften, um durch ausreichend große multizentrische, gut designte klinische Studien lange bestehende Unklarheiten zu adressieren.
- Awareness schaffen für einen differenzierteren Umgang mit antimikrobiellen und antiseptischen Produkten, um die bestmögliche Infektionsprävention und -therapie ökonomisch, sicher und effektiv anzubieten, ohne die Wundheilung potenziell zu gefährden.

Fazit für die Praxis

- Entwicklungen und Kooperationen in der translationalen Forschung ermöglichen zunehmend differenzierte, gezielte und individuelle Behandlungsansätze in der antimikrobiellen Wundbehandlung.
- Antimikrobielle Wirksamkeit und Zelltoxizität stehen in einem untrennbaren, direkt proportionalen Verhältnis zueinander (Biokompatibilität). Eine unreflektierte, langfristige antiseptische Lokalthherapie mit hochpotenten Substanzen birgt das Risiko, die Wundheilung zu verzögern und den gewünschten präventiven Ansatz zu überschatten.
- Ein synoptisches Stufenschema mit der Möglichkeit der Therapieeskalation und -deeskalation bietet eine Orientierung für eine abgestimmte, zielgerichtete Lokalthherapie.
- Weiterführende, realitätsnahe translationale Forschungsansätze müssen bestehende Lücken schließen und umfangreichere Wirk-/Toxizitätsprofile erstellen, um die Datenlage für größere klinische Studien zu vereinheitlichen, damit Unklarheiten und Unsicherheiten beseitigt und differenzierte, akkurate und zielgerichtete Therapieschemata entwickelt werden können.

Korrespondenzadresse

Dr. med. J.-D. Rembe
Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie,
Universitätsklinikum
Düsseldorf, Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf,
Deutschland
julian-dario.rembe@med.uni-
duesseldorf.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J.-D. Rembe und E.K. Stürmer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Forschungsgruppe Primärmedizinische Versorgung (PMV) Köln (2016) Epidemiologie und Versorgung von Patienten mit chronischen Wunden – Eine Analyse auf der Basis der Versicherungstischprobe AOK Hessen/KV Hessen
2. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) (2016) Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung
3. Malone M, Bjarnsholt T, McBain AJ et al (2017) The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *J Wound Care* 26(1):20–25
4. Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V. (DGfW) (2012) S3-Leitlinie 091-001 „Lokalthherapie chronischer Wunden bei den Risiken CVI, PAVK und Diabetes mellitus“
5. International Wound Infection Institute (IWII) (2016) Wound infection in clinical practice. Wounds International
6. Schultz G, Bjarnsholt T, James GA et al (2017) Consensus guidelines for the identification and treatment of biofilms in chronic nonhealing wounds. *Wound Repair Regen* 25(5):744–757
7. Kramer A, Dissemond J, Kim S et al (2018) Consensus on wound antiseptics: update 2018. *Skin Pharmacol Physiol* 31(1):28–58
8. Böttlich JG, Brill FHH, Dissemond J et al (2018) A systematic review of the risk of bacterial resistance to silver. Posterpräsentation EWMA
9. Dissemond J, Böttlich JG, Braunwarth H et al (2017) Evidenz von Silber in der Wundbehandlung – Metaanalyse der klinischen Studien von 2000–2015. *J Dtsch Dermatol Ges* 15(5):524–536
10. Harnoss JC, Elrub QMA, Jung JO et al (2019) Irritative potency of selected wound antiseptics in the hen's egg test on chorioallantoic membrane to predict their compatibility to wounds. *Wound Repair Regen* 27(2):183–189
11. Rembe JD, Fromm-Dornieden C, Schäfer N et al (2016) Comparing two polymeric biguanides: chemical distinction, antiseptic efficacy and cytotoxicity of polyaminopropyl biguanide and polyhexamethylene biguanide. *J Med Microbiol* 65(8):867–876
12. Severing AL, Rembe JD, Koester V et al (2019) Safety and efficacy profiles of different commercial sodium hypochlorite/hypochlorous acid solutions (NaClO/HClO): antimicrobial efficacy, cytotoxic impact and physicochemical parameters in vitro. *J Antimicrob Chemother* 74(2):365–372
13. Rembe JD, Fromm-Dornieden C, Böhm J et al (2018) Influence of human acute wound fluid on the antibacterial efficacy of different antiseptic polyurethane foam dressings: an in vitro analysis. *Wound Repair Regen* 26(1):27–35
14. Wiegand C, Abel M, Ruth P et al (2015) pH influence on antibacterial efficacy of common antiseptic substances. *Skin Pharmacol Physiol* 28(3):147–158
15. Radischat N, Augustin M, Herberger K, Wille A, Goroncy-Bermes P (2020) Influence of human wound exudate on the bactericidal efficacy of antiseptic agents in quantitative suspension tests on the basis of European Standards (DIN EN 13727). *Int Wound J*. <https://doi.org/10.1111/iwj.13336>
16. Alvarez-Marin R, Aires-de-Sousa M, Nordmann P et al (2017) Antimicrobial activity of otenidine against multidrug-resistant gram-negative pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 36(12):2379–2383

Lesetipp

Intraoperative Diagnostik

Vor der Therapie liegt die Diagnostik. Erfolgt vor geplanten Operationen die Aufklärung der Patienten über Erfolgsaussichten, mögliche Risiken

und Komplikationen, ist dies in Notfallsituationen anders. Nach Operationsbeginn müssen diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden, um so die Behandlung entsprechend den erhobenen Befunden anzupassen.

Neben visuellen und haptischen Eindrücken bemühen sich Operateure schon lange – auch durch verschiedene Formen der intraoperativen Diagnostik – strategische Entscheidungen gesichert zu treffen. Lesen Sie in *Der Chirurg* 06/2020, was heute als intraoperative Diagnostik in welcher Zielsetzung machbar ist. Es bleibt nach wie vor im Operationssaal viel Bedarf an neuer Diagnostik zur besseren Beantwortung verschiedener Fragestellungen.

- Intraoperative Parathormon Messung bei Hyperparathyreoidismus
- Intraoperativer Schnellschnitt – wann sinnvoll, wann notwendig?
- Intraoperative Angiographie, intravaskulärer Ultraschall und Flussmessung
- ICG - Fluoreszenzfärbung in der Leberchirurgie

Suchen Sie noch mehr zum Thema?

Mit e.Med – den maßgeschneiderten Fortbildungsabos von Springer Medizin – haben Sie Zugriff auf alle Inhalte von SpringerMedizin.de. Sie können schnell und komfortabel in den für Sie relevanten Zeitschriften recherchieren und auf alle Inhalte im Volltext zugreifen.

Weitere Infos zu e.Med finden Sie auf springermedizin.de unter „Abos“