ISSN 2570-1207
Supplement 1/2019
13. Jahrgang

mhp_medien

WUND MANAGEMENT

Konsensus

Auswahl von Wundantiseptika – Aktualisierung des Expertenkonsensus 2018

A. Kramer, J. Dissemond, C. Willy, S. Kim, D. Mayer, R. Papke, F. Tuchmann, G. Daeschlein, O. Assadian

Offizielles Mitteilungsorgan: Initiative Chronische Wunden e. V. (ICW e. V.) | Österreichische Gesellschaft für Wundbehandlung (AWA) | Schweizerische Gesellschaft für Wundbehandlung (SAfW) | Wundnetz Berlin Brandenburg e. V. | Wundnetz Kiel e. V. | Wundzentrum Hamburg e. V. | Wundzentrum Nord e. V.

Prof. Dr. med.
Axel Kramer

Prof. Dr. med.
Joachim Dissemond

Liebe Leserinnen und Leser,

Die Wundantiseptik hatte ihre Bedeutung für mehr als ein Jahrhundert aufgrund der Toxizität des von Lister eingeführten Karbolwundsprays, der toxischen Nebenwirkungen der nächsten Generation von Antiseptika und der initialen Euphorie nach der Einführung der Antibiotika nahezu verloren. Gründe für die Renaissance der Wundantiseptik sind die pandemische Ausbreitung multiresistenter Erreger (MRE), die hohe Sensibilisierungsrate lokal applizierter Antibiotika, die mikrobiozide Wirkung von Antiseptika anstatt der lediglich mikrobiostatischen Wirkung von Antibiotika, die Wirkung gegen Biofilme auf der Wunde sowie die Wirksamkeit am Wirkort ohne das Risiko resorptiver Nebenwirkungen. Letzteres muss nur bei Wundantiseptika auf Basis von PVP-Iod und silberionenfreisetzenden Wundauflagen beachtet werden.

Grundsätzlich müssen Antibiotika wegen des Risikos der Resistenzentwicklung für die systemische Anwendung reserviert werden; stattdessen muss die Ausschöpfung der Möglichkeiten der Antiseptik in Überlegungen zum Antibiotic Stewardship eingezogen werden. Bei antiseptischen Wirkstoffen mit globalem mikrobioziden Wirkungsmechanismus ist eine Resistenzentwicklung bisher nicht bekannt und nicht anzunehmen.

Eine Ausnahme machen Wirkstoffe mit mikrobiostatischer Wirkung und Ziel-bezogenem spezifischen Wirkungsmechanismus wie Chlorhexidindigluconat, Triclosan, quaternäre Ammoniumverbindungen und Silberionen, wobei sogar Kreuzresistenzen mit Antibiotika nachgewiesen sind. Deshalb sollten diese Wirkstoffe nur dann eingesetzt werden, wenn keine Alternative infrage kommt.

Als letzter Gesichtspunkt spricht für die Anwendung von Antiseptika die einfache Anwendbarkeit auch im ambulanten Bereich.

Aufgabe der antiseptischen Wundbehandlung ist die Prävention oder die Therapie von Wundinfektionen mit gleichzeitiger Unterstützung bzw. Förderung der natürlichen Heilungsprozesse zur Erzielung der optimalen Wundheilung. Dabei stehen folgenden Indikationen im Vordergrund:

- Verhinderung der Infektion akuter traumatischer verschmutzter Wunden einschließlich Biss- und Stichwunden
- Dekolonisation bei mit MRSA, ggf. auch mit anderen multiresistenten Erregern wie VRE, 3/4MRGN kolonisierten Wunden
- Therapie klinisch manifester lokaler Wundinfektionen einschließlich sogenannter kritischer Kolonisation
- Vorbereitung zum Débridement oder zur Wundreinigung chronischer Wunden
- Verhinderung postoperativer Wundinfektionen, z. B. durch antiseptische Spülung vor der Naht oder Applikation nach der Naht.

Eine Entscheidungshilfe für den präventiven Einsatz von Antiseptika gibt der Wounds-at-Risk(W.A.R.)-Score. Nach Addition unterschiedlich gewichteter Gefährdungsursachen ist ab 3 Punkten die präventive Antiseptik indiziert [1]. Es steht außer Zweifel, dass die infizierte und ebenso die kritisch kolonisierte Wunde als Voraussetzung zur Heilung saniert

werden muss. Für die Behandlung muss die Entscheidung zur Auswahl des geeigneten Antiseptikums getroffen werden. Die richtige Auswahl betrifft aber auch die anderen aufgeführten Indikationen. Da in den meisten klinischen Studien die Wirksamkeit des Antiseptikums mit der eines Plazebos (Ringer- oder Kochsalzlösung oder inerte Wundauflage) und nicht mit einem anderen Antiseptikum verglichen wurde, müssen für die indikationsgerechte Auswahl des Antiseptikums alle zur Verfügung stehenden Befunde von der in vitro Testung über klinische Studien bis zur Auswertung in Form von Metaanalysen zu einer plausiblen Synopse zusammengeführt werden.

In Auswertung des Schrifttums wurden daher alle relevanten Befunde einer kritischen Wertung unterzogen und auf dieser Grundlage eine Handlungsempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik unter Berücksichtigung der Indikationsstellung und der Prinzipien der Wundbehandlung gegeben.

Basierend auf 10 klinischen Parametern wurde in einem Expertenkonsensus des ICW e. V. der therapeutische Index für lokale Infektionen (TILI) als Entscheidungshilfe zur therapeutischen Wundantiseptik entwickelt [2].

Grundsätzlich erfüllen die modernen Antiseptika bei wundtypischer organischer Belastung in vitro innerhalb der deklarierten Einwirkungszeit die Anforderungen an die Wirksamkeit ≥ 3 $\log_{10}$. Die Verträglichkeit für Wunden soll der von Ringer-, physiologischer Kochsalzlösung oder einem inerten Hydrogel entsprechen; im Idealfall wird die Wundheilung gefördert. Hier gibt es wirkstoffabhängig Unterschiede. Während die Wundheilung durch Octenidin nicht gehemmt wird, fördern Polihexanid und Hypochlorit Teilaspekte der Wundheilung. Im Unterschied dazu können Silberionen und PVP-Iod zu einer Wundheilungshemmung führen.

Bei erfolgloser Anwendung eines Antiseptikums sollte nach spätestens 2 Wochen das therapeutische Regime überprüft und ggf. eine weiterführende Diagnostik sowohl mikrobiologisch (Hinweise bei [3]) als auch in Hinblick auf das Vorliegen wundheilungshemmender lokaler oder systemischer Faktoren durchgeführt werden und nicht etwa ad infinitum eine ggf. nicht wirksame Therapie fortgeführt werden.

Die Intention der Autoren war es, mit dem hier vorliegenden Übersichtsartikel eine praxisrelevante Hilfe zu erstellen, die es den Anwendern ermöglicht, einen Überblick über die aktuell in der Wundbehandlung einzusetzenden antimikrobiell wirksamen Therapieoptionen zu erhalten. Dafür wurde ein interdisziplinär und interprofessionell erstellter Expertenkonsensus erarbeitet, der viele der zuvor genannten Aspekte auf der Basis der vorhandenen Literatur aufgreift und kritisch dargestellt. Wir hoffen, hiermit einen Beitrag für die Verbesserung der täglichen Versorgung von Patienten mit chronischen Wunden geliefert zu haben.

Literatur

1. **Dissemond J, Assadian O, Gerber V, Kingsley A, Kramer A, Leaper DJ, Mosti G, Piatkowski de Grzymala A, Riepe G, Risse A, Romanelli M, Strohal R, Traber J, Vasel-Biergans A, Wild T, Eberlein T:** Classification of wounds at risk and their antimicrobial treatment with polihexanide: a practice-oriented expert recommendation. Skin Pharmacol Physiol 2011; 24(5): 245–55.
2. **Dissemond J, Gerber V, Kramer A:** First evaluation of the new TILI (therapeutic index for local infection) score for local infections in wounds. Abstract EWMA-conference 2019.
3. **Kramer A, Assadian O, Bohnert J, Daeschlein G, Dissemond J, Gerber V, Hinz P, Junka A, Kim S, Papke R, Willy C:** Consensus recommendation: Indications and methods for microbiological wound diagnostics. Wound Med 2018; 23: 53–7.

Prof. Dr. med. Axel Kramer
Universität Greifswald

Prof. Dr. med. Joachim Dissemond
Universitätsklinikum Essen

Inhalt

Editorial

Facheditorial Wundantiseptik 1

Auswahl von Wundantiseptika – Aktualisierung des Expertenkonsensus 2018

Zusammenfassung 5

Einleitung 6

Renaissance nicht antibiotischer Wundantiseptika 6

Evidenz der Wundantiseptik 7

Einordnung von Präparaten zur Wundantiseptik 7

Indikationen 8

Kriterien für die Wirkstoffauswahl 9

- Wirksamkeit 9
- Verträglichkeit 9

Kurzcharakteristik ausgewählter antiseptischer Wirkstoffe 10

- Octenidin 10
- Polihexanid (PHMB) 11
- Natriumhypochlorit (NaOCl)/hypochlorige Säure (HOCl) 13
- Iodophore 13
- Taurolidin 15
- Silberionen 15
- Nicht zu empfehlende bzw. obsolete Wirkstoffe 16
- Fazit zur Wirkstoffauswahl 16
- Grundsätze der antiseptischen Wundversorgung in Abhängigkeit von der Wundart 17

Perspektiven 17

- Unterdruck-Wundtherapie mit Instillation (NPWTi) von Antiseptika 17
- Essigsäure (ES) 18
- Körperwarme Atmosphärenplasmen 19

Fazit für die Praxis 19

Addendum 20

Interessenkonflikt 20

Danksagung 20

Literatur 21

KONSENSUS

Auswahl von Wundantiseptika – Aktualisierung des Expertenkonsensus 2018

Consensus on Wound Antisepsis – Update 2018

A. Kramer, J. Dissemond, C. Willy, S. Kim, D. Mayer, R. Papke, F. Tuchmann, G. Daeschlein, O. Assadian

ZUSAMMENFASSUNG

Mit der interdisziplinär erstellten Expertenempfehlung „Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018" wurde die Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik aus dem Jahr 2004 aktualisiert und erweitert. Im Mittelpunkt des Konsensus steht die Neubewertung derzeit im Fokus stehender antiseptischer Wirkstoffe im Rahmen der Versorgung von akuten und chronischen Wunden. Inhaltlich ergänzt wurde zudem die Verwendung zur Dekolonisierung bei Trägertum von multiresistenten Erregern (MRE) wie z.B. Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Die infizierte oder kritisch kolonisierte Wunde muss als eine Voraussetzung zur Heilung und bei Kolonisierung mit MRE aus Sicht des Präventivschutzes anderer Patienten antiseptisch saniert werden. Bei hämatogener Streuung und systemischer Beteiligung bedarf es zusätzlich der systemischen Antibiotikatherapie. Für die präventive Anwendung von Antiseptika ermöglicht der Wounds-at-Risk (W.A.R.) Score eine Abschätzung der Infektionsgefährdung und damit der Indikationsstellung.

Für kritisch kolonisierte und infizierte chronische Wunden sowie für Verbrennungswunden wird Polihexanid als Wirkstoff der ersten Wahl eingeordnet. Trotz unterschiedlicher Studienergebnisse und unter Beachtung unterschiedlicher Rezeptur-Formulierungen können auch bei klarer Indikationsstellung silberhaltige Wundauflagen zur Behandlung kritisch kolonisierter oder infizierter chronischer Wunden eingesetzt werden, wobei keine längerfristige Anwendung empfohlen wird. Zur Behandlung kontaminierter akuter Wunden sind Polihexanid, Octenidin und Gemische von Natriumhypochlorit/hypochloriger Säure, für Biss-, Stich- und Schusswunden ist PVP-Iod das Mittel der Wahl. Zur Dekolonisation von mit MRSA kolonisierten oder infizierten Wunden ist die Kombination von 0,1 % Octenidin/Phenoxyethanol wegen der tiefer in das Gewebe reichenden Wirkung zu empfehlen. Soll Octenidin zur oberflächlichen Antiseptik chronischer Wunden eingesetzt werden, sind Präparate mit 0,05 % Octenidin als ausreichend effektiv anzusehen. Für die Peritonealspülung oder Spülung anderer Kavitäten mit fehlender Abflussmöglichkeit sowie bei Risiko der Exposition des ZNS ist die Kombination Natriumhypochlorit/hypochlorige Säure Wirkstoff der Wahl. Zur Gelenkspülung ist PVP-Iod nach wie vor Mittel der Wahl. Als weiterhin entbehrlich wer-

A. Kramer, R. Papke
Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Deutschland; Working Group Antiseptics der International Society of Chemotherapy for Infection and Cancer (ISC)

J. Dissemond
Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen, Deutschland

C. Willy
Abteilung Unfallchirurgie und Orthopädie, Septisch-Rekonstruktive Chirurgie, Forschungs- und Behandlungszentrum Rekonstruktion von Defektwunden, Exzellenz-Zentrum zur Versorgung von Verwundeten aus Kriegs- und Krisengebieten, Bundeswehrkrankenhaus Berlin, Deutschland

S. Kim
Klinik für Unfall-, Wiederherstellungschirurgie und Rehabilitative Medizin, Universitätsmedizin Greifswald, Deutschland

D. Mayer
Abteilung Gefäßchirurgie, Klinik für Chirurgie, Kantonsspital Freiburg, Schweiz

F. Tuchmann
Universitätsklinik für Dermatologie, Universitätskliniken der MedUni Wien / AKH Wien, Österreich

G. Daeschlein
Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Universitätsmedizin Greifswald; Sektion Klinische Antiseptik der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH), Deutschland

O. Assadian
Universitätsklinik für Krankenhaushygiene und Infektionskontrolle, MedUni Wien / AKH Wien, Österreich

Korrespondierender Autor
Prof. Dr. med.
Joachim Dissemond
Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Universitätsklinikum Essen,
Hufelandstraße 55,
45147 Essen
E-Mail: joachim.dissemond@uk-essen.de

Interessenkonflikt
Die Informationen zu Interessenkonflikten finden Sie auf Seite 20.

Zitierweise
A. Kramer, J. Dissemond, C. Willy, S. Kim, D. Mayer, R. Papke, F. Tuchmann, G. Daeschlein, O. Assadian. Auswahl von Wundantiseptika – Aktualisierung des Expertenkonsensus 2018. WUNDmanagement Suppl. 1, 2019; 13: 5–22.

Manuskriptdaten
Eingereicht: 16.03.2018
Revidierte Fassung angenommen: 30.11.2018

den Silbersulfadiazin, als obsolet Farbstoffe, quecksilberorganische Verbindungen, reiner Wasserstoffperoxid und die topische Anwendung von Antibiotika eingestuft.

Als aussichtsreiche Perspektiven werden Essigsäure, die Kombination von Unterdruck-Wundtherapie mit der Instillation von Antiseptika (NPWTi) und der Einsatz körperwarmer Atmosphärenplasmen (syn. cold atmospheric plasma) diskutiert, wobei weitere Untersuchungen für eine profunde Bewertung erforderlich sind.

SCHLÜSSELWÖRTER

Wundantiseptik, Wounds-at-Risk Score, Polihexanid, Octenidin, Hypochlorit, Iodophore, Essigsäure, Silberionen, Unterdruck-Wundtherapie mit Instillation von Antiseptika, körperwarme Atmosphärenplasmen

SUMMARY

Wound antisepsis has undergone a renaissance due to the introduction of highly effective wound-compatible antimicrobial agents and the spread of multidrug-resistant organisms (MDROs). However, a strict indication must be set for the application of these agents. An infected or critically colonized wound must be treated antiseptically. In addition, systemic antibiotic therapy is required in case the infection spreads. If applied preventively, the Wounds-at-Risk Score allows an assessment of the risk for infection and thus appropriateness of the indication. The content of this updated consensus recommendation still largely consists of discussing properties of octenidine dihydrochloride (OCT), polihexanide, and iodophores. The evaluations of hypochlorite, taurolidine, and silver ions have been updated. For critically colonized and infected chronic wounds as well as for burns, polihexanide is classified as the active agent of choice. The combination 0.1 % OCT/phenoxyethanol (PE) solution is suitable for acute, contaminated, and traumatic wounds, including MRSA-colonized wounds due to its deep action. For chronic wounds, preparations with 0.05 % OCT are preferable. For bite, stab/puncture, and gunshot wounds, polyvinylpyrrolidone (PVP)-iodine is the first choice, while polihexanide and hypochlorite are superior to PVP-iodine for the treatment of contaminated acute and chronic wounds. For the decolonization of wounds colonized or infected with MDROs, the combination of OCT/PE is preferred. For peritoneal rinsing or rinsing of other cavities with a lack of drainage potential as well as the risk of central nervous system exposure, hypochlorite is the superior active agent. Silver-sulfadiazine is classified as dispensable, while dyes, organic mercury compounds, and hydrogen peroxide alone are classified as obsolete.

As promising prospects, acetic acid, the combination of negative pressure wound therapy with instillation of antiseptics (NPWTi), and cold atmospheric plasma are also subjects of this assessment.

KEYWORDS

Wound antiseptics, Wounds-at-Risk Score, Polihexanide, Octenidine, Hypochlorite, Iodophores, Acetic acid, Silver ions, Negative pressure wound therapy with instillation of antiseptics, Physical body warm atmospheric plasma

Einleitung

Mit der interdisziplinär erstellten Expertenempfehlung „Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018" [1] wurde die Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik aus dem Jahr 2004 [2] aktualisiert und erweitert. Auf der Grundlage des aktualisierten Konsensus wird eine Handlungsempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik unter Berücksichtigung der Indikationsstellung und der anerkannten Prinzipien der Wundbehandlung gegeben. Bei der Bewertung der Wirkstoffe wird im Interesse der Übersichtlichkeit auf die Zitation der im Konsensus angegeben Quellen verzichtet; der interessierte Leser wird diesbzüglich auf das in der Konsensusempfehlung [1] zitierte Schrifttum mit 323 Quellen verwiesen.

Renaissance nicht antibiotischer Wundantiseptika

Die Wundantiseptik verlor ihre Bedeutung für mehr als ein Jahrhundert auf Grund der Toxizität des von Lister eingeführten Karbolwundsprays, der toxischen Nebenwirkungen der nächsten Generation von Antiseptika wie Quecksilber- oder Arsen-basierte Präparationen und der klinischen Verfügbarkeit des Antibiotikums Penicillin G nach dessen Einführung 1941.

Gründe für die Renaissance der Antiseptik sind die

- Einführung wirksamer, gut verträglicher, wenig bis kaum toxischer antiseptischer Wirkstoffe,
- pandemische Ausbreitung gegenüber Antibiotika multiresistenten Erreger (MRE),
- Erkentnis, das Antibiotika die einzigen antimikrobiellen Wirkstoffe sind, die systemisch verabreicht werden können und daher vor der Entwicklung der bakteriellen Resistenzbildung geschützt werden müssen,
- Schwierigkeiten beim Erreichen topisch erforderlicher antibakterieller Konzentrationen bei Verwendung von Antibiotika,
- im Vergleich zu Antibiotika in der Regel mikrobiozide anstatt nur mikrobiostatische Wirksamkeit von Antiseptika bei zugleich deutlich höherer Wirksamkeit *in vitro*,
- auf den Wirkort fokussierte Wirksamkeit der Antiseptika ohne systemische Auswirkungen; Ausnahmen sind Polyvinylpyrrolidon-Iod (PVP-I) und Silberionen freisetzende Formulierungen, was bei der Anwendung zu beachten ist,
- abhängig vom Wirkungsmechanismus fehlende Resistenzentwicklung,
- einfache Anwendung auch im ambulanten Bereich wie der mobilen Pflege.

Bei Antiseptika mit unspezifischem Wirkungsmechanismus, wie der Zerstörung der Bakterienzelle als Ganzes bzw. der kompletten Aufhebung ihrer Funktion beispielsweise durch Zerstörung der Zellmembran oder durch Blockierung der negativen Oberflächenladung, konnte keine Resistenzentwicklung nachgewiesen werden. Das trifft zu für Octenidindihydrochlorid (OCT), Polihexanid (PHMB), PVP-I, Oxidantien wie Natriumhypochlorit/hypochlorige Säure, Wirkstoffe aus der Gruppe der Peroxide/Peroxicarbonsäuren wie Wasserstoffperoxid (H_2O_2), sowie für Essigsäure und körperwarme Atmosphärenplasmen (KAP). Dagegen ist bei mikrobiostatisch wirkenden Antiseptika auf Grund des spezifischen Wirkungsmechanismus eine übertragbare Resistenzentwicklung gegebenenfalls mit Kreuzresistenz gegen Antibiotika nachgewiesen worden. Beispiele hierfür sind Chlorhexidindigluconat (CHG) und quaternäre Ammoniumverbindungen (QAV) durch Aktivierung von Effluxpumpen, Silberionen durch Co-

dierung des periplasmatisch Ag(I)-bindenden Proteins und zweier Effluxpumpen und Triclosan durch Mutation der Enoylacyl-Carrier-Protein-Reductase (FabI) sowie der Synthese von Isoenzymen der Enoylacyl-Carrier-Protein-Reduktase [3]. Das gilt analog für topisch anzuwendende Antibiotika wie Mupirocin [4], Silbersulfadiazin, Neomycin und Bacitracin. Silbersulfadiazin stellt eine besondere Ausnahme dar, da es das einzige antimikrobielle Wirkstoffgemisch ist, das aus einem antiseptischen und einem antibiotischen Wirkstoffanteil zusammengesetzt ist und heute noch aufgrund internationaler Zulassungsgründe in einer Salbe zur Behandlung von Verbrennungswunden und in einem speziellen Mizell-Matrix-basierten Gel angeboten wird. Mit Ausnahme von Mupirocin, das vorwiegend zur Dekolonisation von Methicillin resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) eingesetzt wird, haben diese topisch angewendeten Antibiotika in Zentraleuropa ihre Bedeutung zur Wundantiseptik verloren. Speziell für Mupirocin wird die weit verbreitete Anwendung als nicht verschreibungspflichtige Substanz auf Wunden sowie im Vestibulum nasi als maßgebliche Ursache für die zunehmende Resistenzentwicklung angesehen. Die High-level-Resistenz gegenüber Mupirocin ist in manchen Regionen Deutschlands von 1% im Zeitraum 2000–2015 auf fast 20% in 2016/2017 angestiegen [4].

Im Expertenkonsensus 2018 sind Beispiele für die höhere Wirksamkeit von Antiseptika *in vitro* im Vergleich zu Gentamycin, das als Creme für die topischen Behandlung zugelassen ist, sowie für Fluorchinolone und Mupirocin angegeben. Dennoch werden insbesondere dermatologische Patienten mit bakteriell infizierten Hautläsionen oder Ekzemen häufig noch lokal antibiotisch anstatt antiseptisch behandelt; durch gezielte Studien sollte kurz- bis mittelfristig das Potential einer antiseptischen Therapie überprüft werden.

In Übereinstimmung zur World Health Organisation (WHO, 2008) und dem Konsensus der World Union of Wound Healing Societies (WUWHS, 2011) wird folgende Schlussfolgerung abgeleitet:

Die lokale Anwendung antibiotischer Lösungen oder Salben ist bei lokal begrenzten Wundinfektionen und -kolonisationen nicht nur wegen der dadurch begünstigten Resistenzentwicklung abzulehnen, sondern zugleich wegen ihrer mikrobiostatischen Wirkungsweise und unsicher zu erreichenden sowie nicht kontrollierbaren Konzentration am Wirkort angesichts der auf Basis von Antiseptika zur Verfügung stehenden Alternativen entbehrlich. Bei systemischer Beteiligung (beispielsweise positive Blutkultur) müssen dagegen systemische Antibiotika verabreicht und gegebenenfalls mit topischen Antiseptika kombiniert eingesetzt werden.

Von der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung (DGfW) wird in Analogie dazu die mikrobiologische Diagnostik chronischer Wunden nur bei Abwägung einer Antibiotikatherapie auf Grund von Hinweisen auf eine erregerbedingte Infektionserkrankung ausgehend vom Wundbereich bzw. zum Screening auf MRSA empfohlen.

Die Ablehnung der topischen Anwendung von Antibiotika bezieht sich auf die Therapie von Wundinfektionen ohne hämatogene oder lymphogene Ausbreitung sowie auf die Spülung von Wunden zur Infektionsprävention, nicht aber automatisch auf die Einbringung antimikrobiell ausgerüsteter Materialien in den Körper wie Knochenzemente zur Prävention und Therapie periprothetischer Infektionen nach Implantation alloplastischer Gelenke [5–8] oder die Ausrüstung von Gefäßprothesen [9].

Evidenz der Wundantiseptik

Die infizierte oder kritisch kolonisierte Wunde muss als eine Voraussetzung zur Heilung und bei Kolonisation mit MRE aus Sicht des Präventivschutzes anderer Patienten mikrobiologisch saniert werden. Dabei muss abgewogen werden, ob die topische Anwendung von Antiseptika ausreichend ist oder auf Grund hämatogener Steuung und systemischer Beteiligung eine systemische Antibiotikatherapie erforderlich ist. Bei einer infektionsgefährdeten Wunde kann durch Antiseptik die Entstehung einer Infektion oft verhindert werden.

Obwohl die Wundbehandlung in der Medizin seit langem und immer noch eine Herausforderung darstellt, ist die Evidenz für die Auswahl von Antiseptika sowohl zur Prävention von Wundinfektionen als auch zur antiseptischen Behandlung insbesondere chronisch infizierter bzw. kritisch kolonisierter Wunden unbefriedigend. Da als Entscheidungsgrundlage nur wenige vergleichende klinische Untersuchungen vorliegen, müssen als Auswahlkriterium alle zur Verfügung stehenden Befunde von der *in-vitro*-Testung bis zur klinischen Studie einschließlich Meta-Analysen zu einer plausiblen Synopse zusammengeführt werden.

Einordnung von Präparaten zur Wundantiseptik

Wundantiseptika werden als Arzneimittel (AM) oder als Medizinprodukt (MP) zugelassen. Der Unterschied besteht in der hauptsächlichen, von den Herstellern ausgelobten Wirkungsweise. AM wirken pharmakologisch, metabolisch und/oder immunologisch. MP wirken vorwiegend physikalisch. Oft werden allerdings die identischen Wirkstoffe sowohl in AM als auch in MP eingesetzt bzw. die antiseptischen Wirksstoffe werden nur zur Konservierung ausgelobt.

Bei Wundantiseptika handelt es sich um ein AM, wenn sich die antimikrobielle Wirkung gegen durch rezeptorvermittelte Anhaftung (Attachment) an Zellen des Wundgewebes adhärierte Krankheitserreger richtet und/oder die Wundheilung direkt beeinflusst wird. Hierfür kommen verschiedene Möglichkeiten in Betracht:

- Durch Bindung an Adhäsionsproteine oder deren biochemische oder immunologische Zerstörung kann das Attachment von Bakterien gehemmt bzw. unterbunden werden. Sofern sich in den oberen Zellschichten vermehrende Krankheitserreger abgetötet werden, ist das als pharmakologische Wirkung aufzufassen, weil eine Vermehrung nicht ohne Adhäsion an Rezeptoren und Interaktion mit dem Gewebe erfolgt.
- Die Wundheilung kann durch biochemische Wirkungen unterstützt werden, beispielsweise durch Interaktion mit Entzündungsmediatoren, was zu

einer Förderung der Wundheilung bzw. zur Aufhebung hemmender Einflüsse des Antiseptikums führen kann. Das könnte eine Erklärung dafür sein, dass abhängig vom Ausmaß der Entzündung z. B. für PVP-I z.T. hemmende Einflüsse auf die Wundheilung beschrieben sind, die in anderen Studien nicht nachweisbar waren.
- Auch bei aseptischen Wunden kann die Wundheilung gefördert werden. Nachgewiesen wurde das für liposomales PVP-I und PHMB, ohne dass der Mechanismus aufgeklärt ist.

Es handelt sich also dann um eine pharmakologische Wirkungsweise, wenn die Wundheilung durch die antiseptische Wirkung auf zelladhärierte Erreger und gegebenenfalls damit verbundene biochemische oder immunologische Folgereaktionen verursacht wird. Das ist auch dann der Fall, wenn sich der Wirkstoff an das Wundgewebe bindet und von hier aus durch allmähliche Freisetzung noch nach längerer Einwirkungszeit seine Wirkung als sogenannte remanente Wirkung entfaltet.

Wird die Hauptwirkung von Wundspüllösungen und Wundauflagen dagegen überwiegend auf physikalischem Weg wie Ausspülen, Aufsaugen, Feuchtigkeitsregulation oder irreversible physikochemische Bindung von Mikroorganismen erreicht, handelt es sich um ein MP.

In praxi sind die Übergänge zwischen AM und MP oft fließend, weil die physikalische Wirkung häufig nicht von der pharmakologischen Wirkung zu trennen ist. Die Abgrenzung wird zusätzlich dadurch erschwert, dass Antiseptika wie PHMB auch als Konservierungsmittel bis in antiseptisch wirksamer Konzentration zugelassen sind und in Wundbehandlungsmitteln ohne Deklaration der antiseptischen Wirkung eingesetzt werden.

Da die Einordnung Auswirkungen auf den Umfang der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung und damit auf den Anwenderschutz hat, ist die korrekte Einordnung vor allem ethisch, aber auch für die Erstattungsfähigkeit relevant. Für den praktisch tätigen Behandler von Wunden spielt die fachlich korrekte Zuordung zu AM oder MP direkt keine Rolle; indirekt können sich dadurch aber Vorteile oder Einschränkungen in Hinblick auf die Erstattungsfähigkeit ergeben.

Indikationen

Der Einsatz von Antiseptika ist aus prophylaktischer oder aus therapeutischer Indikation in der Wundbehandlung mit folgenden Zielsetzungen möglich:
- Verhinderung der Infektion akuter traumatischer Wunden
- Verhinderung von postoperativen Wundinfektionen (Surgical Site Infections, SSI)
- Dekolonisation bei Kolonisation von Wunden mit MSSA und MRSA (ggf. auch mit anderen MRE wie VRE, ESBL und multiresistente *P. aeruginosa*)
- Therapie klinisch manifester lokaler Wundinfektionen einschließlich sogenannter kritischer Kolonisation
- Vorbereitung zum Débridement oder zur Wundreinigung chronischer Wunden im ambulanten Bereich.

Die Interaktion zwischen Mikroorganismus und Wunde kann auf verschiedenen Stufen erfolgen (Tab. 1). Der klinisch geprägte Begriff der kritischen Kolonisation spiegelt den schwer fassbaren Zustand des Übergangs aus der physiologischen Wundkolonisation in den pathologischen Zustand der manifesten lokalen Infektion wider. Er bezeichnet aber auch ein Risiko, das nicht für den einzelnen Patienten, sondern für andere Patienten im Sinne des Infektionsschutzes relevant ist. So kann z. B. die Wunde eines Patienten mit einem MRSA-Stamm besiedelt sein, der auf der Wunde für diesen Patienten keinen Krankheitswert hat, bei Übertragung in den Zentralen Venenkatheter eines anderen Patienten jedoch eine Katheter-assoziierte Infektion auslösen kann. „Kritisch" bezeichnet somit entweder eine zukünftig kritische Situation für einen individuellen Patienten oder eine kritische Situation für eine Population.

Obwohl alle Wunden kontaminiert sind, entwickeln nicht alle Patienten eine Infektion. Da die physiologische Kolonisation der Wunde für den Wundheilungsverlauf irrelevant bzw. auf Grund der Kolonisationsresistenz vermutlich sogar vorteilhaft ist, weil nicht infizierte, sondern nur massiv physiologisch kolonisierte Wunden unter Ringerbehandlung genauso rasch abheilten wie bei Anwendung von OCT [10], wurde zur Abschätzung des Infektionsrisikos der Wounds-at-Risk (W.A.R.) Score eingeführt [11], der sich durch Summation sogenannter Scorepunkte ergibt (Tab. 2).

Erreicht der W.A.R. Score ≥ 3 Punkte, ist die präventive Antiseptik zu rechtfertigen.

Da die Evidenz der Herabsetzung der SSI-Rate durch intraoperative antiseptische Spülung vor dem chirurgischen Wundverschluss wächst [12–16], wurde der W.A.R. Score jetzt um diesen Sachverhalt erweitert. Der intraoperativen antiseptischen Spülung liegt der Sachverhalt zugrunde, dass das OP-Feld vor dem Verschluss bakteriell kon-

Tabelle 1: Klassifikation des mikrobiologischen Zustands von Wunden

Terminus	Merkmale
Kontamination	Mikroorganismen haben sich an die Wundoberfläche angelagert (mikrobielles Attachment), vermehren sich jedoch nicht
Kolonisation	Mikroorganismen vermehren sich in der Wunde, es ist aber keine klinisch relevante Wirtsreaktion erkennbar
Kritische Kolonisation	Mikroorganismen vermehren sich in der Wunde ohne klassische Infektionszeichen, führen aber zu verzögerter Wundheilung, verursacht durch bakterielle Toxine (typische Symptome sind erhöhte Blutungsneigung, pathologische Granulationen, Exsudationszunahme, Wundgeruch, stagnierende Wundheilung) und/oder die Wunde ist symptomlos mit MRE kolonisiert
Lokale Infektion	Vermehrung in der Wunde mit immunologischer Wirtsreaktion und typischen Entzündungszeichen einschließlich Rötung (Erythem > 2 cm vom Wundrand) mit Tendenz der Ausbreitung, die äquivalent der Infektionsausbreitung sein kann, mit Risiko der Generalisierung, Schwellung, erhöhter Temperatur im Gewebe, Schmerz, funktioneller Einschränkung, Anstieg der Exsuation in Quantität und Viskosität, Geruchsentwicklung und Stagnation der Wundheilung
Systemische Infektion	In Ergänzung zur lokalen Entzündungsreaktion Zeichen systemischer immunologischer Wirtsreaktion wie Leukozytose, Anstieg des C-reaktiven Proteins und Fieber

taminiert ist und durch die Spülung zugleich geschädigte oder abgestorbene Zellen, metabolische Abbauprodukte und Wundexsudat entfernt wird [17, 18]. Das Risiko für die Entstehung einer SSI ist abhängig von der Bakterienmenge, der Virulenz der Species, dem Einbringen eines alloplastischen Implantats und der Wirtsabwehr [19]. Neben dem antiseptischen Effekt der Spülung kommen als weitere Vorteile die Hydratation des Wundbetts und die bessere Beurteilung der Wundfläche vor dem Wundverschluss hinzu [20]. Wegen des Risikos der Resistenzentwicklung [21] und anaphylaktischer Reaktionen [20] sollten derartige Spülungen nicht mit Antibiotika, sondern mit Antiseptika durchgeführt werden. Abgeleitet aus einer *in-vitro*-Studie scheint verdünnte PVP-I Lösung (0,13 %) zur intraoperativen Spülung geeignet zu sein [22], was durch eine Metanalyse gestützt wird [12]. Als neue Option scheint die Spülung mit NaOCl/HOCl aussichtsreich zu sein [18, 23].

Tabelle 2: Bewertung des Infektionsrisikos von Wunden

Risikoklasse	Risiko	Scorepunkte
1	- erworbene immunsuppressive Erkrankung wie beispielsweise Diabetes mellitus - erworbener Immundefekt durch medikamentöse Therapie - Erkrankung durch solide Tumoren - hämatologische Systemerkrankung - SSI mit ungeplanter Sekundärheilung - durch Lokalisation mikrobiell besonders gefährdete Wunden wie Perineum, Genitale - problematische hygienische Bedingungen durch soziales oder berufliches Umfeld wie Landwirt, Lkw-Fahrer - Lebensalter > 80 Jahre bzw. geringes Lebensalter (Frühgeborenes, Säugling, Kleinkind) - Bestandsdauer der Wunde > 1 Jahr - Wundgröße > 10 cm² - chronische Wunden aller Kausalitäten mit > 1,5 cm Tiefe - stationärer Langzeitaufenthalt des Patienten > 3 Wochen	je Risiko 1 Punkt
2	- schwerer erworbener Immundefekt wie HIV-Infektion im fortgeschrittenen Stadium - stark verschmutzte Akutwunde - Biss-, Stich- und Schusswunde mit einer Tiefe von 1,5–3,5 cm	je Risiko 2 Punkte
3	- schwerste angeborene Immundefekte wie bei Wiskott-Aldrich-, Di-George-Syndrom, Verletzung während Induktions- oder Erhaltungstherapie nach Stammzelltransplantation, AIDS, immunsuppressive Therapie - traumatische verschmutzte Wunde nach Débridement - eröffnetes OP-Feld bei Eingriffen mit Infektionsgefährdung vor allem vor Einbringung alloplastischer Implantate unter Beachtung der Evidenzlage - Verbrennungswunde > 15 % Körperoberfläche - Wunde mit direkter Verbindung zu Organen, Funktionsstrukturen wie beispielsweise Gelenke bzw. mit körperfremdem Material - Biss-, Stich- und Schusswunde > 3,5 cm Tiefe	je Risiko 3 Punkte

Kriterien für die Wirkstoffauswahl

Wirksamkeit

Zur Dekontamination akuter Wunden sind eine mikrobiozide Wirkung und ein breites Wirkungsspektrum erwünscht. Nur in speziellen Situationen sollte der antiseptische Wirkstoff auch viruzid und sporozid sein, z. B. bei Verletzung mit dem Risiko der akzidentellen Kontamination durch diese Erreger oder bei tiefen erdverschmutzten Traumen (Bakteriensporen). Für chronische Wunden kann sich das Wirkungsspektrum auf Gram-positive und Gram-negative aerobe und anaerobe Bakterien beschränken, sofern keine davon abweichende Ätiologie wie eine Pilzinfektion diagnostiziert wurde. Für das ausgewählte Antiseptikum soll kein Risiko für eine Resistenzentwicklung, insbesondere kein Risiko einer Kreuzresistenz zu Antibiotika, gegeben sein.

Die Wirksamkeit von Antiseptika soll bei wundtypischer organischer Belastung *in vitro* innerhalb der deklarierten Einwirkungszeit eine Abtötung des Testorganismus $\geq 3 \log_{10}$ erreichen.

Zum Teil wird die mikrobizide Wirksamkeit *in vitro* zusätzlich ohne wundtypische organische Belastung geprüft, obwohl das nicht der Anwendungssituation entspricht, sofern nicht beispielsweise durch wiederholte Spülung die Belastung deutlich reduziert wird. Ohne Belastung soll die Wirksamkeit *in vitro* gegenüber Bakterien $\geq 5 \log_{10}$, gegenüber *C. albicans* $\geq 4 \log_{10}$ betragen.

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit von Antiseptika in Wunden soll der von Ringer-, physiologischer Kochsalzlösung oder einem inerten Hydrogel entsprechen; im Idealfall wird die Wundheilung gefördert.

Als Faustregel gilt: Gib nichts in die chronische Wunde, was nicht in analoger Konzentration vom Auge toleriert wird. Das hat dazu geführt, dass PHMB auf Grund der Wundverträglichkeit zur präoperativen Antiseptik am Auge eingeführt wurde [24]. Da zwischen den Ergebnissen der Irritationsprüfung im Draize-Tests am Kaninchenauge und den Ergebnissen an der Chorioallantoismembran des bebrüteten Hühnereis (HET-CAM) gute Übereinstimmung besteht [25], wird der HET-CAM als Prüfmodell für die Wundheilung eingesetzt [26, 27].

Sofern bei der Wundbehandlung benachbarte Gewebe exponiert werden können wie Knorpel, ZNS oder Peritoneum, muss die Verträglichkeit hierfür abgeklärt sein.

Ferner sollen eine geringe oder fehlende Sensibilisierungspotenz einschließlich fehlenden Anaphylaxierisikos gegeben sein, ebenso kein Risiko von Langzeitnebenwirkungen wie beispielsweise Mutagenität, Karzinogenität oder Teratogenität.

Ist der Quotient aus bakterizider Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber Mäusefibroblasten *in vitro*, beides unter gleichen Bedingungen geprüft, > 1, wird das Antiseptikum in wünschenswerter Weise besser von den Körperzellen als von den Bakterien toleriert. Das trifft für die Wirkstoffe OCT, PHMB und nahezu für PVP-I zu. Eine noch sensitivere Aussage für eine selektive antiseptische Wirkung ergibt

sich, wenn in gemeinsamer Kultur humaner Zellen und Bakterien letztere abgetötet werden, während die Zellen überleben bzw. identische Konzentrationen Bakterien abtöten, ohne humane Zellen zu schädigen. Das wurde für Natriumhypochlorit, PHMB und PVP-I nachgewiesen. Von Epidermisäquivalenten humaner Keratinozyten wurde OCT 0,1% toleriert, während *S. aureus* und *P. aeruginosa* innerhalb der identischen Expositionszeit von 24 h um > 5 log bzw. 2 log reduziert wurden. Dagegen wird durch Wasserstoffperoxid (H_2O_2) die Proliferation von Fibroblasten schon unterbunden, während Bakterien noch überleben. Letzteres ist aber nicht übertragbar auf die im Rahmen der unspezifischen Abwehr stattfindende endogene Bildung von H_2O_2 beispielsweise durch Granulozyten. So hemmen bereits 0,003% H_2O_2 die zytolytische Aktivität natürlicher Killerzellen, wobei die Killerzellen vital bleiben. Auch wenn in medizinischem Honig durch Glucoseoxidase H_2O_2 in nicht zytotoxischer Konzentration gebildet wird, ist das nicht mit der externen antiseptischen Applikation von z. B. 3% H_2O_2 vergleichbar.

Bei akuten Wunden steht die rasch einsetzende Wirksamkeit des Antiseptikums im Vordergrund, unter Umständen mit erforderlicher Tiefenwirkung (Biss-, Stich-, Schussverletzung). Für chronische Wunden ist eine längere Einwirkungszeit für das Erreichen der antiseptischen Wirkung auf Grund wiederholter Applikation und/oder Verbleib auf der Wunde akzeptabel; im Idealfall soll die Wundheilung gefördert werden.

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Eigenschaften antiseptischer Wirkstoffe (Tab. 3) zeichnen sich folgende Entwicklungstendenzen ab. PVP-I hat auf Grund in der Nachfolge eingeführter besser verträglicher Wirkstoffe teilweise an Bedeutung eingebüßt. Durch Lösung des Stabilitätsproblems sind als weitere Option die Kombination von Natriumhypochlorit (NaOCl) mit hypochloriger Säure (OCl^-) oder NaOCl als Monowirkstoff verfügbar. Essigsäure (ES) oder Kombinationen mit Fruchtsäuren wie Milch-, Apfel-, Zitronen-, Fumar- oder Oxalsäure gewinnen insbesondere wegen der Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa* und der Wundheilungsförderung, aber auch aus umwelttoxischen Gründen und wegen der Verfügbarkeit in Ländern mit begrenzten Ressourcen zunehmend an Interesse [28].

Kurzcharakteristik ausgewählter antiseptischer Wirkstoffe

Sowohl Iodophore als auch die modernen Wirkstoffe OCT, PHMB und stabilisiertes Hypochlorit erfüllen *in vitro* die Anforderungen an die antiseptische Wirksamkeit. Remanent wirksam sind nur OCT und PHMB. Die Wundheilung wird konzentrationsabhängig durch PHMB, Hypochlorit und Essigsäure (ES) gefördert. Für PVP-I besteht das erhöhte Risiko der Kontaktsensibilisierung sowie resorptiver Nebenwirkungen insbesondere bei Erkrankungen der Schilddrüse. Sofern Silberionen aus antiseptischen Formulierungen freigesetzt werden, kommt es auch hier zur Resorption, was als unbedenklich eingeschätzt wird [29, 30]. Allerdings leiten Barillo et al. [31] aus tierexperimentellen Resorptionsstudien ab, dass Silberwundauflagen bevorzugt werden sollten, die die Silberionen nicht oder nur gering aus einer Wundauflage freisetzen sollten, ohne dass es zur systemischen Resorption kommt.

Octenidin

In-vitro- und tierexperimentelle Befunde

OCT übertrifft im quantitativen Suspensionstest ohne Belastung PVP-I, PHMB und CHG an Wirksamkeit. Auf Metallprüfkörpern unter Belastung (Eiweiß, Blut) war PVP-I-Lösung wirksamer als Gele auf Basis von OCT oder PHMB, ebenso in einem *in-vitro*-Wundmodell mit Schweinefleisch. Dagegen übertraf OCT in einem Biofilmmodell mit *P. aeruginosa* PVP-I an Wirksamkeit. Auch bei experimentellen Verbrennungswunden bei Ratten übertraf OCT sowohl PHMB als auch PVP-I gegenüber *P. aeruginosa* signifikant an Wirksamkeit. In der Relation Wirksam-

Tabelle 3: Für die Anwendung auf Wunden relevante Merkmale antiseptischer Wirkstoffe

Wirkstoff	Wirkungseintritt	Tiefenwirkung[2]	Resistenzentwicklung	Wundheilung	Knorpelverträglich	Sensibilisierung	Systemische Risiken
Ag+	> 24 h[1]	3	ja	Hemmung	?	ja (sehr selten)	nicht auszuschließen
CHG-Gel (0,05%)	3-10 h[1]	1	ja	keine Hemmung	nein	ja (selten) Anaphylaxie (n > 200)	?[5]
Essigsäure	5 min-3 h	2	nein	0,15% Förderung	?	nein	nein
OCl^-	30 s-5 min[1,3]	2	nein	Förderung	< 0,00004%	nein	nein
OCT-Gel (0,05%)	5 min-10 h[1]	1[4]	nein	keine Hemmung	nein	nein	nein
PHMB-Gel (0,04%)	30 min-3 h[1]	2	nein	Förderung	< 0,005%	ja (selten) Anaphylaxie (n = 3)	nein
PVP-I (10%)	5-30 min[1]	3	nein	teilweise Hemmung	ja (0,5%)	ja	ja

[1]Prüfkörpertest (P) mit Belastung; [2]wegen fehlender Untersuchungen hypothetische Aussagen auf Grund physikochemischer Eigenschaften bzw. nachgewiesener Resorption: 1 = oberflächliche Wirkung auf Grund hoher Eiweißbindung, 2 = gewisse Eindringtiefe, 3 = über 2 hinaus; [3]ohne Belastung; [4]in Kombination mit Phenoxyethanol 2 oder 3; [5]Möglichkeit der Abspaltung von 4-Chloranilin aus dem Chlorhexidin-Molekül

keit zu Zytotoxizität ist OCT PVP-I überlegen. *In vitro* werden Phagozytose und Wachstumsfaktoren durch OCT stimuliert, was von Vorteil für die Wundheilung sein kann.

Unerwünschte Wirkungen

Bei der Analyse von Patienten mit Kontaktsensibilisierungen nach Anwendung der Kombination OCT/Phenoxyethanol (PE) reagierten alle Patienten auf OCT im Epicutantest negativ; bei je einer positiven Reaktion auf PE und Cocamidopropylbetain war die Abgrenzung zwischen allergischer und irritativer Reaktion problematisch.

Auf Grund der nur nach Entfernung der oberen Hautbarriere ermittelten geringen Resorption ist keine systemisch relevante Resorption bei der Anwendung auf Wunden zu befürchten. Das ist ein Vorteil des Wirkstoffes, kann aber zu einer unerwünschten Wirkung werden, wenn OCT in Körperhöhlen ohne Abflussmöglichkeit eingebracht wird. In dieser Situation können aufgrund von Drucksteigerungen Nekrosen des gesunden Gewebes verursacht werden (siehe Warnhinweise).

Klinische Studien

OCT ist als Lösung und Gel verfügbar. Es ist bei guter Verträglichkeit antiseptisch effektiv, nachgewiesen in vier randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und vier Beobachtungsstudien (die Studienergebnisse sind in Tab. 6 der Konsensusempfehlung zusammengefasst). Als Lösung ist OCT geeignet zur Wundreinigung und unterstützt die Biofilmentfernung. Als Gel erscheint es in der reduzierten Konzentration von 0,05 % für die Antiseptik bei Verbrennungswunden geeignet, obwohl die Studienlage für eine schlüssige Beurteilung als nicht ausreichend anzusehen ist. Bei chirurgischer Versorgung von mit MRE kolonisierten traumatischen Amputations- und Splitterverletzungen konnte nach serologischem und mikrobiologischem Ausschluss einer floriden systemischen Infektion durch antiseptische Wundversorgung mit OCT/PE in Verbindung mit Unterdruck-Wundtherapie (NPWT) auf antibiotische Behandlung verzichtet werden. Bei der Einführung eines Behandlungsalgorithmus für chronische Unterschenkel- und Fußulzera in einer chirurgischen Ambulanz wurde die Antiseptik mit veralteten Wirkstoffen wie CHG, Ethacridin, H_2O_2, Silbersulfadiazin oder Lokalantibiotika auf OCT basierte Antiseptika umgestellt, verbunden mit einer fast 3-fachen Verringerung der Gesamtkosten. Auch bei entzündlicher Akne vulgaris erwies sich OCT als effektiv.

Warnhinweis

Um Gewebeschädigungen zu vermeiden, dürfen OCT basierte Präparate nicht mittels Spritze in die Tiefe des Gewebes und in Stichkanäle ohne Abflussmöglichkeit eingebracht werden, da der Verbleib von OCT im Gewebe zu aseptischen Nekrosen führen kann. Nach Spülung tiefer Wunden (Stich- und Bisswunden sowie Abszesshöhlen) wurden unter Druck ödematöse Schwellungen und Gewebeschädigungen beobachtet, die teilweise chirurgisch revidiert werden mussten. Besonders problematisch ist die Spülung von Biss-, Stich- und Schnittwunden an der Hand oder am Fuß wegen des Risikos bleibender Funktionseinschränkung. Bei bestimmungsgemäßer oberflächlicher Anwendung (Auftragen mittels Tupfer oder Aufsprühen) wurden nach Spülung bei lokal begrenzten Haut-Weichteil-Infektionen im Bereich der Hand bei gewährleistetem Abfluss jedoch keine lokalen aseptischen Nekrosen beobachtet. Gemäß Herstellerangabe sollte der Einsatz von OCT/PE in der Wundbehandlung ohne ärztliche Kontrolle nicht länger als zwei Wochen erfolgen mit der Begründung, dass bisher nur Erfahrungen bei einer kontinuierlichen Anwendungsdauer von circa 14 Tage vorliegen.

Kontraindikationen

Peritonealspülung, retroperitoneale und i. v. Applikation, Allergie, Anwendung auf hyalinem Knorpel und auf ZNS-Strukturen. Letzteres ist nicht untersucht, aber für CHG bekannt und daher bis zum negativen Ausschluss auch für OCT angebracht.

Polihexanid (PHMB)

PHMB ist strukturell als quasi „entgiftetes" CHG anzusehen, weil das Molekül des PHMB-Monomers dem CHG-Molekül mit dem entscheidenden Unterschied entspricht, dass im CHG an den endständigen NH-Gruppen 4-Chloranilin substituiert ist, das ein potentielles Humankarzinogen ist. Das dürfte einerseits die ähnliche antiseptische Wirksamkeit, andererseits die schlechtere Verträglichkeit von CHG im Vergleich zu PHMB erklären, da 4-Chloranilin *in vivo* freigesetzt wird.

In Wundspüllösungen werden herstellerabhängig 0,02 %, 0,04 % oder 0,1 % PHMB eingesetzt, in Gelgrundlage 0,1 % und in Wundauflagen ebenfalls 0,1 %. In Gel-Grundlage wurden im Prüfkörpertest bei wundtypischer Belastung für die Konzentration 0,1 % 30 min, für 0,04 % und 0,02 % 3 h als Einwirkungszeit zur Reduktion ≥ 3 log benötigt. *E. faecium* wurde durch 0,04 % erst nach 10 h abgetötet. Da PHMB-Lösungen nicht in diesem Modell geprüft wurden, kann keine Aussage zur optimalen Konzentration für Lösungen abgeleitet werden. In einer klinischen Studie zur Prävention von SSI nach Versorgung kontaminierter traumatischer Wunden erwies sich die einmalige Spülung mit 0,04 % PHMB für die Dauer von 3 min als effektiv. Für Gele wird auf Grund der *in-vitro*-Befunde eine Einwirkungszeit von mindestens 3 h benötigt.

In-vitro- und tierexperimentelle Befunde

Die Wirksamkeit unterscheidet sich nicht wesentlich von OCT. PHMB ist gleichermaßen wirksam gegen MSSA und MRSA. Höhere pH-Werte, wie sie sich typischerweise in Wunden entwickeln (6,5–8,5), verbessern die Wirksamkeit von PHMB, während die Wirksamkeit von PVP-Iod durch höhere pH-Werte signifikant herabgesetzt wird. Bemerkenswert ist die intrazelluläre Abtötung von Krankheitserregern, nachgewiesen für *E. coli*, MRSA und Akanthamoeba-Spezies. Daher ist PHMB (0,02 %) Mittel der Wahl zur Therapie der Akanthamöbenkeratitis. Gegen *P. aeruginosa* ist die Wirksamkeit auch in Gegenwart von 4 % Albumin, 4,5 % Blut + 4,5 % Albumin sowie von Wundflüssigkeit gegeben, wobei zugleich die Expression von Elastase gehemmt wird. In einem Wundmodell am Schwein wurde MRSA durch PHMB in Kollagen basierter Wundpflegematrix nach 72 h signifikant reduziert, während Silberwundauflagen wirkungslos waren. PHMB ist gegen Biofilme *in vitro* und tierexperimentell wirksam. Bei Beladung von Nanocellulose erwies sich PHMB antimikrobiell wirksamer als PVP-I.

Durch Kombination mit Undecylenamidopropylbetain (Betain) wird die antimikrobielle Wirksamkeit aufgrund physikalischer Eigenschaften erhöht bei gleichzeitiger Abschwächung der *in-vitro*-Zytotoxizität. Ob dadurch auch die Reinigungsleistung verbessert wird, konnte aus methodischen Gründen nicht gesichert werden [32].

In vitro war kein Antagonismus mit Oxacillin, Penicillin G, Ampicillin, Cefazolin, Cefuroxim, Imipenem, Gentamicin, Erythromycin, Doxycyclin, Levofloxacin, Linezolid und Vancomycin nachweisbar, so dass bei therapeutischem Einsatz dieser Antibiotika keine Abschwächung von lokal eingesetztem PHMB zu befürchten ist.

Sowohl in der Zellkultur als auch bei tierexperimentellen Wunden (Ratte, Schwein) wird die Wundheilung gefördert. Aussichtsreich sind *in-vitro*- und tierexperimentelle Befunde (Ratte) zur Kombination vom PHMB und Sericin, einem wundheilungsfördernden Wirkstoff, in einer Wundauflage. Die Kapillardichte wurde beim M. cremaster (Ratte) sowohl bei Einwirkung von PHMB als auch von OCT signifikant erhöht, während der Durchmesser der Arteriolen nur bei PHMB Einwirkung signifikant vergrößert wurde. Die Irritationspotenz von 0,02% PHMB ist geringer als von antibiotischen Augentropfen.

Im Jahr 2011 hat das Committee for Risk Assessment der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) veröffentlicht, dass PHMB im Verdacht steht, ein kanzerogener Stoff der Stufe 2 zu sein. Das hatte zur Konsequenz, dass PHMB-haltige Produkte ab einer Konzentration von 1% seit Januar 2015 auf dem Verpackungsetikett entsprechend gekennzeichnet sein müssen. Bei Gemischen mit einem Konzentrationsgehalt von 0,1% ist ein Vermerk auf dem Sicherheitsdatenblatt vorzunehmen. Diese Einstufung durch die ECHA in Kategorie 2 „kann vermutlich Krebs erzeugen" entbehrt jedoch der fachlichen Grundlage. Bei den beiden für die Behauptung herangezogenen tierexperimentellen Studien handelte es sich um Verfütterungsstudien mit extrem hohen PHMB-Konzentrationen weit über dem no-observed-(adverse-)effect-level. Dabei traten nur bei der höchsten geprüften Konzentration von 4000 ppm signifikant häufiger Hämangiosarkome auf, bei < 1200 ppm war die Häufigkeit nicht erhöht. Da für PHMB weder Gentoxizität noch epigenetische Veränderungen nachgewiesen wurden, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass die Hämangiosarkome durch verstärkte Endothelproliferation ausgelöst wurden, wie sie für PHMB bei der Wundheilung nachgewiesen ist. Für die Risikobewertung ist entscheidend, dass bis zur Nachweisgrenze von PHMB mit 10 µg keine systemische Resorption stattfindet, so dass bei bestimmungsgemäßer antiseptischer Anwendung eine Gesundheitsgefährdung ausgeschlossen werden kann (ausführliche Begründung in [33]). Diese Auffassung wird analog von der United States Environmental Protection Agency (EPA) und der Australischen Behörde OCSEH vertreten. Dementsprechend und im Sinne der Art der Exposition wird im Zusammenhang mit der Kennzeichnung von PHMB Kategorie 2 „kann vermutlich Krebs erzeugen" häufig übersehen, dass die ECHA Medizinprodukte und Arzneimittel mit Gehalt von PHMB, die invasiv oder auf der Körperoberfläche beispielsweise zur Wundspülung oder als Wundauflage verwendet werden, ausdrücklich von dieser Kennzeichnungspflicht ausgenommen hat. Der Grund für diese Ausklammerung ist darin zu sehen, dass die gefahrstoffrechtliche Einstufung von Stoffen und Zubereitungen in der Regel zur Gewährleistung des Arbeits- und Umweltschutzes erfolgt und insbesondere Expositionen, wie sie bei der Herstellung dieser Stoffe in größeren Mengen auftreten können, berücksichtigen soll. Dadurch sollen Mitarbeiter vor kritischen Expositionen mit geeigneten Maßnahmen geschützt werden.

Unerwünschte Wirkungen

Zwei Fälle einer möglicherweise durch PHMB induzierten Anaphylaxie konnten im Prick-Test nicht bestätigt werden. Bei einem Patienten mit anaphylaktischer Reaktion Grad III wurde IgE sowohl gegen PHMB als auch gegen CHG nachgewiesen. Daher diskutieren die Autoren, dass die Sensibilisierung möglicherweise durch vorherige Anwendung von CHG verursacht wurde, so dass eine bekannte Allergie gegen CHG mit einem Risiko für eine PHMB-Anaphylaxie verbunden sein könnte. Bei dem zweiten Fall wurde allerdings IgE nur gegen PHMB nachgewiesen. Ein weiterer Verdachtsfall einer Anaphylaxie wurde nach Anwendung auf der Wunde berichtet.

Kontaktallergien sind mit einer Häufigkeit von < 0,8% in Anbetracht des häufigen Einsatzes von PHMB vor allem zur Konservierung selten. Trotzdem wird hierdurch deutlich, dass antiseptische Wirkstoffe der medizinischen Anwendung vorbehalten bleiben sollten.

Klinische Studien

PHMB ist als Lösung, Gel und in Wundauflagen verfügbar. Es ist bei guter Verträglichkeit antiseptisch effektiv einschließlich Wirksamkeit gegen MRSA und VRE. Es ist zur Antiseptik bei kritisch kolonisierten und infizierten chronischen Wunden einschließlich Verbrennungswunden geeignet und kann als Lösung zur Wundreinigung eingesetzt werden. Dieses Fazit wird aus acht RCTs und 12 weiteren klinischen Studien unterschiedlichen Designs abgeleitet (die Studienergebnisse sind in Tab. 7 der Konsensusempfehlung zusammengefasst). Bei der Behandlung von Verbrennungswunden bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern ergaben sich keine Anhaltspunkte für Nebenwirkungen [75]. In Kombination mit NPWT ist PHMB auch bei der Unterdruck-Wundtherapie mit Instillation (NPWTi) anwendbar.

Wundauflagen unterschieden sich in der Zytotoxizität nicht von der PHMB-freien Auflage. Durch mit 0,2% PHMB imprägnierte Wundauflagen wurden auf die Haut aufgebrachte *S. epidermidis* innerhalb von 24 h komplett eliminiert, was tierexperimentell auch für *P. aeruginosa* nachgewiesen wurde. Bei Anwendung zur prä- und postoperativen Wundversorgung wurde die SSI-Rate signifikant reduziert. Nach vierwöchiger nicht erfolgreicher Behandlung eines diabetischen Fußulcus mit PHMB/Betain-Gel setzte dagegen nach vierwöchiger Behandlung mit OCT-Gel der Heilungsprozess ein.

Bei HPV-Infektion wird die virale Elimination durch lokale Behandlung mit PHMB, untersucht nach drei und sechs Monaten, signifikant gefördert, was evtuell einen neuen Anwendungsbereich eröffnet.

Warnhinweise

Wegen der starken Bindung an Gewebestrukturen sollten die gleichen Ein-

schränkungen wie für OCT beachtet werden, d. h. keine Applikation PHMB-basierter Präparate mittels Spritze in die Tiefe des Gewebes, in Stichkanäle oder in umschlossene Hohlräume ohne Abflussmöglichkeit, wenn auch bisher im Unterschied zu OCT keine klinischen Berichte über analoge Komplikationen wie bei OCT vorliegen und PHMB in der Verträglichkeit im HET-CAM OCT mit großem Abstand überlegen ist [27]. Die beobachtete Gewebeunverträglichkeit mit Entstehung gräulich inerten Gewebes bei retroperitonealer, mediastinaler und teilweise inguinaler Anwendung von PHMB allein oder in Kombination mit Betain länger als 5–10 d könnte ein Hinweis darauf sein, dass ein Risiko zumindest dann gegeben ist, wenn kein Nachspülen mit Ringer- oder Kochsalzlösung erfolgt. Die Granulation setzte erst nach Resektion des veränderten Gewebes ein, obwohl die Infektion beherrscht war [1].

Kontraindikationen

Allergie und die ersten vier Schwangerschaftsmonate; in der weiteren Schwangerschaft ist die Anwendung unter strikter Beachtung der Nutzen-Risiko-Bewertung abzuwägen.

Natriumhypochlorit (NaOCl)/ hypochlorige Säure (HOCl)

Nachdem es gelungen ist, NaOCl durch Zugabe von HOCl als wirkstabiles Gemisch zu stabilisieren, liegt eine ökologisch relevante Neuentwicklung vor, weil zur Gewinnung des sogenannten superoxidierten Wassers wässrige NaCl-Lösung elektrochemisch zu NaOCl/HOCl umgesetzt wird. Der derzeit übliche Wirkstoffgehalt beträgt je 0,004% NaOCl/HOCl bzw. bis 0,08% bei Einsatz von NaOCl als Monowirkstoff. Da die klinischen Studien einschließlich der Verträglichkeitsprüfung im HET-CAM mit superoxidiertem Wasser mit einem Wirkstoffgehalt von je 0,004% NaOCl und HOCl durchgeführt wurden, sind die hiermit erzielten Ergebnisse nicht ungeprüft auf höhere Anwendungskonzentrationen sowohl der Kombination als auch bei Anwendung des Monowirkstoffs übertragbar.

Im Unterschied zu oberflächenaktiven Wirkstoffen repräsentiert OCl^- einen physiologischen bakteriziden Wirkungsmechanismus. OCl^- ist das bakteriozide Wirkprinzip der neutrophilen Granulozyten und Monocyten, das mittels des Enzyms Myeloperoxidase aus Cl- und H_2O_2 gebildet und rasch zu Cl- und H_2O entgiftet wird.

In-vitro- und tierexperimentelle Befunde

Bei Testung ohne der Wundsituation entsprechender Belastung mit Eiweiß oder Blut, das heißt nur in wässriger Lösung, sind NaOCl/HOCl und NaOCl hoch effektiv gegen vegetative Bakterien, Bakteriensporen, Aspergillen, Oocysten von Cryptosporidien und behüllte Viren wie z. B. HIV und HBV. In der Wirksamkeit gegen Biofilme war die Kombination PHMB/Betain etwas geringer wirksam als NaOCl/HOCl. Im Tempo des Wirkungseintritts übertrifft es PVP-I, OCT und PHMB. Es ist davon auszugehen, dass durch Eiweiß- und Blutbelastung die Wirksamkeit reduziert wird; dem kann durch ausgiebige bzw. wiederholte Wundspülung begegnet werden.

Bei experimenteller Peritonitis der Ratte wurde die Überlebensrate im Vergleich zu NaCl signifikant erhöht, ohne dass Nebenwirkungen auftraten. Durch Stabilisierung der Zellmembran wird ohne Beeinträchtigung sonstiger Zellfunktionen die Cytokinfreisetzung von Mastzellen gehemmt, was zur antiinflammatorischen Wirkung beitragen könnte.

An der Chorioallantoismembran des Hühnereis wird NaOCl/HOCl analog wie die Kombination PHMB/Betain toleriert [27]. Auch im 3D-Hautmodell ergab sich kein Anhalt für Zytotoxizität. Ebenso gibt es keinen Hinweis auf toxische Risiken bei der Anwendung auf Wunden.

In vitro [70] und tierexperimentell wird die Wundheilung durch NaOCl/HOCl gefördert [71–73].

Die Tränkung von Labortieren mit 5 ppm ist eine sichere Alternative anstelle von sterilem Wasser. Für NaOCl besteht auf Grund der physiologischen Abbaumechanismen erwartungsgemäß kein Anhalt für eine karzinogene Gefährdung.

Unerwünschte Wirkungen

Mediastinalspülung mit NaOCl/HOCl vor Verschluss nach Herz-OP führte zu signifikanten perioperativen EKG-Veränderungen einschließlich ST-Anhebung, aber nicht zu hämodynamischen Störungen.

Klinische Studien

In der Auswertung von neun RCTs und zwei retrospektiven Kohortenstudien (Zusammenfassung in Tab. 8 der Konsensusempfehlung) wurden bei chronischen Wunden einschließlich diabetischen Ulzera sowie bei Peritonitis bessere Wundheilung, reduzierte Erkankungsdauer und Reduktion persistierender Infektionen nachgewiesen. In Kasuistiken wird über die erfolgreiche Behandlung von MRSA-Infektionen der Haut und Schädelbasis, die Dekolonisation von MRSA, *P. aeruginosa* und *E. coli* bei chronischen Ulzera sowie über die erfolgreiche adjuvante Anwendung bei nekrotisierender Weichteilinfektion, Ostejtis und Osteomyelitis berichtet.

Die Spülung infizierter chronischer Wunden wurde ebenso wie die Peritonealspülung ohne Unverträglichkeiten toleriert, auch in Kombination mit NPWT.

Es erscheint aussichtsreich zu überprüfen, ob sich die Kombination von NaOCl/HOCl mit einer hydrophob beschichteten Wundauflage, von der Mikroorganismen adhäriert und irreversibel gebunden werden, vorteilhaft auswirkt, um die durch OCl^- in Gang gesetzte physiologische Abwehr nicht nachträglich zu beeinträchtigen.

Iodophore

Bereits 1956 hat die Antiseptik mit der Einführung der Iodophore, das heißt der Komplexbildung von Iod mit Makromolekülen, ihre Renaissance erlebt. Aber schon 1984 wurde gefordert, dass die Indikationen kritischer gestellt werden müssen, jeder in seinem Fachgebiet Nebenwirkungen genauer beobachten und als Alternative ein Antiseptikum mit gleichem antimikrobiellen Wirkungsspektrum, aber geringeren Nebenwirkungen bevorzugen sollte. Insbesondere wegen des Risikos der Schilddrüsenfunktionsstörung, aber auch wegen der vergleichsweise hohen Sensibilisierungspotenz ist es in den letzten Jahren zur Einschränkung der Anwendungsbreite von PVP-I gekommen.

Das makromolekulare Trägersystem des Polyvinylpyrrolidons (PVP) und die Freisetzung des Iods nach Verbrauch durch Reaktionspartner bedingen eine geringere Iodresorption, Zytotoxizität und Sensibilisierung und damit bessere Verträglichkeit als wässrige oder alko-

holische Iod-Lösungen. In wässriger Lösung liegt nur etwa ein Tausendstel des Gesamtiods für die mikrobiozide Aktivität frei vor. Mit der Entwicklung einer liposomalen PVP-I-Zubereitung (PVP-I-L) auf Hydrogelbasis wurden die Wundverträglichkeit und die Einheilung von Meshgraft-Transplantaten signifikant verbessert [34].

Im Gegensatz zu PVP-I benutzt das in den USA und Großbritanien verbreitetere Cadexomer-Iod (C-I) ein hydrophiles, modifiziertes Stärkepolymer zur Einbettung der Iodidionen. Die Vorteile entsprechen im Prinzip denen des PVP-I; allerdings weisen PVP-I und C-I unterschiedliche Charakteristiken hinsichtlich der Reaktivität des Iods und der Wasserabsorption auf. C-I hat sich im deutschsprachigen Raum nicht in vergleichbarer Weise wie PVP-I durchgesetzt.

In-vitro- und tierexperimentelle Befunde

Die mikrobizide Wirkung umfasst alle vegetativen Erreger einschließlich Mykobakterien, Hefen und Dermatophyten, behüllte und unbehüllte Viren einschließlich Rabies, vor allem in Kombination mit Alkoholen, sowie Protozoen, bei längerer Einwirkungszeit (2–24 h) auch Bakteriensporen. Je nach Testmodell ist die Wirksamkeit *in vitro* von PVP-I höher, vergleichbar mit OCT und PHMB oder unterlegen. Der Kontakt mit 10% Schafblut beeinträchtigt die Wirksamkeit nicht. Durch 10% Serumalbumin sowie 4,5% Schafblut + 4,5% Serumalbumin + 1% Muzin verdoppelt sich die Einwirkungszeit vergleichbar wie bei OCT.

C-I und PVP-I sind hoch wirksam gegenüber Biofilmen von *S. aureus, P. aeruginosa* und Multispeciesbiofilmen von *C. albicans* und MRSA und übertrafen Silber-imprägnierte Wundauflagen in der Wirksamkeit [35]; ebenso ist PVP-I gegen periodontale Biofilme wirksam [36].

Im Unterschied zu OCT und PHMB besitzt PVP-I keine remanente Wirkung. *In vitro* festgestellte verlängerte antiseptische Effekte beruhen bei PVP-I im Gegensatz zu OCT oder CHG nicht auf einer echten remanenten Wirkung, sondern sind ein Artefakt durch die modifizierte Freisetzungskinetik des Iods aus dem PVP-Molekül, die einer Kinetik 2. Ordnung folgt.

In vitro hemmt PVP-I die Bildung und Freisetzung von Entzündungsmediatoren auf Grund der Verminderung der Expression bakterieller Exotoxine, der Hemmung überschießender Mediatorfreisetzung und der Aktivität humaner Immuneffektorzellen sowie der Inaktivierung Gewebe zerstörender Enzyme. Auf Wunden können durch Reaktion mit den physiologischen H_2O_2-Peroxidase-Systemen Oxidationsprodukte mit höherer Wirksamkeit als molekulares Iod entstehen. In einem Wundmodell an Ratten wurde die Wundheilung durch 0,5% PVP-I verbessert, verbunden mit Stimulation der Fibroblastenbildung, der Neovaskularisation und des Kollagenabbaus. Biochemisch wurde die Expression von alpha smooth muscle Actin (α SMA) und des transforming growth Faktors (TGF β) nachgewiesen, während Interleukin 6 herabgesetzt wurde [37].

In der Zellkultur (Fibroblasten) erwies sich 0,45% C-I als nicht zytotoxisch. Tierexperimentell wird die Heilung von Hautwunden durch 2% PVP-I signifikant verzögert. Für PVP-I-L waren *in vitro* und tierexperimentell tendenziell eine Proliferationsförderung und Verbesserung der Mikrozirkulation nachweisbar. Die Applikation von C-I fördert im Tierversuch die Epithelzellregeneration und damit die Wundheilung. Bei pAVK-assoziierten Ulzera wurde C-I reizlos toleriert. In Übereinstimmung dazu wurde bei der Behandlung chronischer exsudativer Wunden histologisch keine Schädigung beobachtet. Es besteht für beide Iodophore kein Anhalt für, Mutagenität, Karzinogenität und Teratogenität.

Unerwünschte Wirkungen

Hohe Kontaktsensibilisierungspotenz. Bei schilddrüsengesunden Erwachsenen ist im Unterschied zu Früh- und Neugeborenen sowie Kleinkindern bei einmaliger indikationsgerechter antiseptischer Anwendung von PVP-I keine irreversible Schädigung der Schilddrüse zu befürchten. Aber auch Schilddrüsengesunde sollten PVP-I wegen des Risikos von Schilddrüsenfunktionsstörungen nicht länger als 7 Tage anwenden. Extrathyreoidal sind folgende Nebenwirkungen beschrieben: Iod-Akne, Schnupfen, Konjunktivitis, Gastroenteritis, Bronchitis, Parotisschwellung und Nierenfunktionseinschränkung. Bei C-I Anwendung können zusätzlich vorübergehende Schmerzen auftreten.

Klinische Studien

Klinisch wurde die Wundheilung durch PVP-I meist nicht beeinträchtigt, teilweise schnitt aber die Kontrollgruppe besser ab. Für C-I wurde eine Förderung der Wundheilung nachgewiesen [38]. PVP-I war medizinischem Honig im Komfort und Silberverbänden in der Wundgrößenverminderung unterlegen (RCT), im Vergleich zu Silber- und C-I-Verbänden hinsichtlich der Schmerzen beim Verbandwechsel jedoch überlegen. In einem prospektiven RCT war PVP-I-L der mit CHG imprägnierten Auflage auf Meshgraft-Transplantate an Wirksamkeit und Verträglichkeit signifikant überlegen.

Insgesamt zeichnet sich keine signifikante Überlegenheit der Iodophore im Vergleich zu PHMB, silberhaltigen Wirkstoffen und Wundauflagen, medizinischem Honig und nichtantiseptischer Versorgung ab (abgeleitet aus zwei Cochrane Meta-Analysen und 33 RCTs; Kurzfassung der Studien in Tab. 9 der Konsensusempfehlung). Insofern bedarf die Einschätzung, dass PVP-I auf Grund der raschen Wirkung, des breiten Wirkungsspektrums und des günstigen Nutzen-Risiko-Profils seine Bedeutung zur Behandlung akuter und chronischer Wunden in vorhersehbarer Zukunft behalten wird [37], der kritischen Wertung. Wenn eine in die Tiefe des Wundgewebes reichende Wirkung im Vordergrund steht, hat PVP-I bei Beachtung der Nebenwirkungen jedoch nach wie vor seinen Stellenwert in der Wundantiseptik.

Die antiseptischen und zytotoxischen Eigenschaften von Iod eröffnen die Möglichkeit der Behandlung von Hypergranulationen, weil die Wirkweise im Gegensatz zu konventionellen Methoden wie Verätzung mit Silbernitrat oder chirurgischer Resektion durch den pathophysiologischen Ansatz der Bekämpfung der „low-grade"-Infektion eine Gewebezerstörung vermeidet. Innerhalb von zwei bis drei Wochen Behandlung mit Iod-Gaze wandelte sich fragiles, sofort blutendes Hypergranulationsgewebe in stabile gesunde Granulationen um [1].

Warnhinweise

In Anbetracht der Verfügbarkeit moderner Antiseptika ist die Anwendung sorgfältig abzuwägen. Falls PVP-I als wässrige oder alkoholische Lösung an-

gewendet werden soll, ist die Schilddrüsenfunktion bei blander Knotenstruma, anamnestischer Schilddrüsenerkrankung, Gravidität, Stillzeit, großflächiger Anwendung bei Früh- und Neugeborenen sowie bei Säuglingen bis zum sechsten Lebensmonat zu kontrollieren. Wegen der Zytotoxizität ist die wiederholte Anwendung wässriger PVP-I Lösung auf chronischen Wunden und insbesondere auf transplantierten Spalthauttransplantaten in den bisher eingesetzten Konzentrationen von 10% PVP-I nicht zu empfehlen; alkoholbasierte Formulierungen kommen für diese Indikationen wegen der durch den Alkoholzusatz erhöhten Zytotoxizität nicht in Betracht (trifft nicht zu für PVP-I-L).

Kontraindikationen

Allergie, hyperthyreote Schilddrüsenerkrankungen, Dermatitis herpetiformis Duhring, Anwendung vor und nach Radioiodtherapie sowie Peritoneallavage. Hashimoto-Thyreoditis, Schwangerschaft, Stillzeit und Alter unter 12 Jahren gelten für C-I zusätzlich als Kontraindikationen.

Taurolidin

Obwohl Taurolidin 1981 eingeführt wurde, ist die Studienlage für die Anwendung in der Wunde nach anfänglicher Euphorie nach wie vor unbefriedigend.

In-vitro- und tierexperimentelle Befunde

Auf Grund des Wirkungsmechanismus der langsamen Formaldehydabspaltung setzt die antiseptische Wirksamkeit von Taurolidin *in vitro* erst nach 6–24 h ein. Damit ist eine antiseptische Effektivität nur bei Langzeitapplikation zu erwarten. Eine andere Wirkung beruht auf der Anti-Endotoxinwirkung durch Vernetzung der Muramylpeptide der Bakterienzellwand durch Übertragung von Methylolgruppen aus dem Taurolidinmolekül. Dadurch soll die Freisetzung von Sepsismediatoren reduziert werden. Bei experimenteller Peritonitis wurden nach Applikation von Taurolidin sowohl die Sepsis-induzierten Serumspiegel von TNF-α und Interleukin-1 gesenkt als auch die Überlebensrate erhöht. Ferner wurden die Aktivität von Fibroblasten, die Hydroxyprolinspiegel im Gewebe und die mechanische Stabilität für Kolonanastomosen erhöht. In der Monolayerzellkultur humaner Amnionzellen war selbst bei komplettem Ersatz des Zellkulturmediums durch Taurolidin 2% keine Zytotoxizität feststellbar. Im Explantationstest wurde Taurolidin Ringer 0,5% komplett toleriert (tendenziell geringe Wachstumsförderung). Taurolidin 2% entsprach in der Verträglichkeit gegenüber Peritonealexplantaten etwa 0,04% PHMB. Trotz der guten *in-vitro*-Verträglichkeit von Taurolidin wurde die Epithelisierung bei sekundär heilenden Wunden im Tiermodell/Ratte signifikant verzögert.

Klinische Studien

Trotz des postulierten Wirkungsmechanismus und der teilweise nachgewiesenen Herabsetzung der Erregerlast im Peritoneum war weder durch prophylaktische Peritoneallavage noch bei Sepsis und verschiedenen Formen der Peritonitis ein klinisch verbesserter Outcome im Vergleich zur Spülung mit physiologischer NaCl-Lösung nachweisbar. Bei zunächst erfolgloser Behandlung septischer Ulcera mit 0,04% PHMB oder 8-Chinolinol wurden die Erreger nach dem Wechsel auf Taurolidin 2% (getränkte Kompressen) nach 2, 6 bzw. 7 Tagen eliminiert. Bei dem vierten Patienten kam es trotz langsamerer Elimination der Erreger zu deutlicher Verbesserung, so dass der Patient nach 28 Tagen mit fast durchgehenden Epithelbrücken ambulant weiter behandelt werden konnte. Wegen der Schmerzinduktion musste Taurolidin mit einem Lokalanästhetikum kombiniert werden.

Auf Grund der limitierten Datenbasis kann für Taurolidin keine abschließende Bewertung zur Wundantiseptik getroffen werden.

Silberionen

Silber freisetzende Verbindungen werden seit der Antike für die Wundbehandlung eingesetzt. Silber ist in elementarer Form allerdings nicht antimikrobiell aktiv. Erst wenn die Silberatome ein Elektron verlieren und zu positiv geladenen Silberionen werden, entwickelt sich eine antimikrobielle Wirksamkeit. Dies gilt auch für nanokristallines Silber [39].

In-vitro- und tierexperimentelle Befunde

Silberionen binden an Peptidoglykane der bakteriellen Zellmembranen und führen zu ihrer Zerstörung. In die Zelle transportierte Silberionen unterbrechen zahlreiche Zellfunktionen, indem sie an Proteine binden und die Energieproduktion, Enzymfunktion und Zellreplikation stören. Durch die sehr unterschiedlichen Angriffspunkte ist die Ausbildung von Resistenzen gegen Silberionen bislang selten beschrieben worden.

Klinische Studien

Ein großes Problem bei der Beurteilung von Wundantiseptika auf der Basis von Silber ergibt sich aus der extrem großen Heterogenität der Produkte. So verwundert es nicht, dass zwei Cochrane Meta-Analysen zu folgenden Schlussfolgerungen kommen: Silber kann Wundsekretion und -geruch hemmen, in einigen Studien zeigte sich eine Förderung der Wundheilung, in anderen Studien eine Wundheilungsverzögerung. Es existieren unzureichend Studien mit hoher Evidenz für eine pauschale Empfehlung silberhaltiger Wundauflagen zur Verbesserung der Wundheilung oder zur Behandlung oder Verhütung von Wundinfektionen. Das gilt allerdings auch für die meisten anderen in der Wundbehandlung eingesetzten Therapeutika. Eine aktuelle Meta-Analyse der klinischen Studien der letzten 15 Jahren zeigt, dass von 39 klinischen Studien zu Silber in der Wundbehandlung 31 RCTs waren. In 28 der 39 kontrollierten Studien wurden positive Aspekte wie beschleunigte Wundheilung und Bakterienreduktion, aber auch zu Teilaspekten wie Lebensqualität oder Schmerzreduktion beschrieben. Auf der Basis einer Expertenempfehlung wurde daher der Einsatz von Silber zur Wundbehandlung bei kritisch kolonisierten oder infizierten Wunden ebenso wie bei Nachweis von MRE für maximal 14 d empfohlen. Anschließend sollte eine kritische Evaluation der Therapienotwendigkeit eingeschätzt werden. Von einem großflächigen, dauerhaften und prophylaktischen Einsatz wird allerdings abgeraten, da dann resorptive Nebenwirkungen nicht auszuschließen sind [40, 41]. Zur weiteren Risikoabklärung werden Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit und Resorption sowie der potentiellen Risiken für erforderlich gehalten [40–43].

Nicht zu empfehlende bzw. obsolete Wirkstoffe

CHG wurde durch OCT und PHMB ersetzt. Die Gründe hierfür sind das Risiko anaphylaktischer Reaktionen, die zunehmende Resistenzentwicklung und die höhere Zytotoxizität im Vergleich zu OCT und PHMB.

Entbehrlich ist Silbersulfadiazin sowohl wegen der nicht zu empfehlenden lokalen Anwendung von Chemotherapeutika als auch wegen der Zytotoxizität, dem Risiko resorptiver Nebenwirkungen und der unerwünschten Bildung schwer löslicher Salbe/Eiweiß-Komplexe auf der Wunde, die bei Anwendung von z. B. Silbersulfadiazin basierten Salben auf Verbrennungswunden eine optische Wundbeurteilung unmöglich machen, sodass die Verbrennungstiefe visuell nicht mehr erfassbar ist. 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 gegebenenfalls erforderliche operative Versorgung.

Chinolinol und Nitrofural erfüllen nicht die Anforderungen an die Wirksamkeit von Antiseptika. Zugleich fehlen überzeugende Daten zur klinischen Wirksamkeit. Da beide Wirkstoffe durch toxische Risiken gekennzeichnet sind, spricht die Nutzen-Risiko-Analyse gegen ihre Anwendung.

Obsolet sind Farbstoffe, quecksilberorganische Verbindungen, reiner H_2O_2 ohne weitere Wirkstoffbehandlung und die lokale Applikation von zur systemischen Anwendung vorgesehenen antibiotischen Lösungen oder Salben. Das gilt nicht für das Einbringen antibiotisch imprägnierter Materialen zum Verbleib im Organismus, z. B. Knochenzemente, Gefäßimplantate, Shunts u.ä. Aber auch für diese speziellen Anwendungen wäre der Ersatz von Antibiotika durch Antiseptika wegen der Herabsetzung des Risikos der Resistenzentwicklung wünschenswert.

Fazit zur Wirkstoffauswahl

Obwohl es keine Studien gibt, in denen NaOCl/HOCl, OCT und PHMB miteinander verglichen wurden, ist auf Grund der Studienlage zumindest ein orientierender Vergleich möglich (Tab. 4).

OCT: Die Kombination 0,1 % OCT/PE (Lösung) ist für akute, kontaminierte, traumatische, einschließlich mit MRSA kolonisierte Wunden insbesondere bei erforderlicher Tiefenwirkung geeignet. Zur Behandlung chronischer Wunden sind Zubereitungen mit 0,05 % OCT zu bevorzugen, die als Gel oder Wundspüllösung mit Zusatz des oberflächenaktiven Ethylhexylglycerols verfügbar sind.

Tabelle 4: Fazit der ausgewerteten klinischen Studien

Merkmal		NaOCl/HOCl	OCT	PHMB	PVP-I
antiseptisch effektiv		ja	ja	ja	ja
Wundheilungsförderung		ja**	keine Hemmung	ja	teils Hemmung
Peritonealspülung bei septischer Peritonitis		möglich	kontraindiziert	kontraindiziert	kontraindiziert
Exposition ZNS		möglich	kontraindiziert	kontraindiziert	toxisch
Exposition Knorpel		< 0,00004 %*	kontraindiziert	nur mit ≤ 0,005 %	ja
Überlegen im Vergleich zu	Ag+	tendenziell besser	signifikant besser	signifikant besser	tendenziell besser
	PVP-I	signifikant	tendenziell	signifikant	-
	CHG	keine Studien	keine Studien	signifikant	keine Studien

*abgeleitet aus *in-vitro*-Untersuchungen [65-69] ** sowie [70 und 74]

PHMB: Im Ergebnis einer Literaturauswertung wurden folgende Empfehlungen für PHMB-haltige Wundauflagen abgeleitet: Level A (= starke Unterstützung der Anwendung): akute traumatische Wunden, chronische Ulcera und Verbrennung Grad 2; Level B (= moderate Empfehlung zur Anwendung): (Kosten-)effektive Wundbehandlung, Förderung der Wundheilung und mäßig exsudierende schlecht heilende Wunden. Auf Grund der Wundheilungsförderung ist PHMB als Wirkstoff der ersten Wahl für infizierte chronische Wunden und für Verbrennungswunden (Gel, Wundauflage) anzusehen. Außerdem ist PHMB wirksam zur MRSA-Dekolonisation chronischer Wunden.

Eine Herabsetzung der SSI-Rate war erreichbar durch Wundspülung traumatischer kontaminierter Wunden nach primärem Wunddébridement, durch Antiseptik im Eintrittsbereich des Fixateurs externe und durch Auflegen PHMB-getränkter Wundauflagen nach der Naht in der Herzchirurgie. Auf Grund der Studiendesigns (retrospektiv bzw. Kohortenstudie) bzw. des geringen Stichprobenumfangs bedürfen die letztgenannten Anwendungen der weiteren Absicherung. Wegen des Wirkungsspektrums von PHMB ist auch bei Gram-negativen multiresistenten Erregern von einer Wirksamkeit auszugehen. Fraglich ist auf Grund der Ergebnisse im Prüfkörpertest, ob die Wirkung gegen VRE ausreichend ist.

Hypochlorit: NaOCl/HOCl sind Mittel der ersten Wahl zur ein- oder mehrmaligen intensiven antiseptischen Reinigung verschmutzter traumatischer Wunden und zur wiederholten antiseptischen Reinigung chronischer Wunden bis zum Abschluss der Reinigungsphase. Es gelang auch die Dekolonisierung von MRSA auf Wunden. Sofern bei der antiseptischen Anwendung das Risiko der Exposition mit ZNS-Strukturen gegeben ist, kann NaOCl/HOCl in der Konzentration von je 40 ppm eingesetzt werden. Die durch Peritonealspülung bei septischer Peritonitis erzielten Ergebnisse lassen auch diese Anwendung aussichtsreich erscheinen, obwohl die Studienlage noch weiter abgesichert werden sollte.

PVP-I: Im Ergebnis einer systematischen Übersichtsarbeit und bei Verfügbarkeit anderer antiseptischer Wirkstoffe ist PVP-I entbehrlich für die Behandlung chronischer Wunden. Für liposomales PVP-I (PVP-I-L) trifft diese Einschränkung nicht zu, da die Epithelisierung nicht gehemmt, sondern gefördert wird. Allerdings kann die Effektivität von PVP-I-L auf Grund der Studienlage nicht abschließend beurteilt werden. Auf Grund neuer tierexperimenteller Befunde erscheint auch die Verdünnung von PVP-I auf 0,5 % [37] klinisch von Interesse und könnte zur Spülung akuter traumatischer Weichteilverletzungen zur Prävention von SSI effektiv sein.

In Kombination mit Alkoholen (Ethanol) ist PVP-I wegen der Penetration in die Wunde nach wie vor als Mittel der Wahl zur Infektionspräventionvon akuten Stich-, Schnitt-, Biss- und Schussverletzungen anzusehen. Vermutlich ist wegen der guten Gewebegängigkeit auch die Anwendung bei akuten schweren, offenen, gewebezerstörenden, anatomische Grenzen destruierenden, traumatischen Wunden, beispielsweise nach schwerem Verkehrsunfall, Explosionsverletzungen, möglich. Hierfür kommen nur Produkte auf wässriger Basis in Betracht.

Grundsätze der antiseptischen Wundversorgung in Abhängigkeit von der Wundart

Aufgabe der antiseptischen Wundbehandlung ist die Prävention oder Therapie von Wundinfektionen mit gleichzeitiger Unterstützung bzw. Förderung der natürlichen Heilungsprozesse zur Erzielung der optimalen Wundheilung.

Vor der Anwendung von Antiseptika sind folgende Grundsätze zu beachten:

- Bei chronischen Wunden ist als Erstes die Ätiopathogenese abzuklären, um die Wundheilung beeinträchtigende lokale und systemische Faktoren zu eliminieren. Ohne Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankungen versagt das beste Wundantiseptikum.
- Ohne adäquate Wundreinigung und ggf. Débridement bei akuten bzw. in jedem Fall bei infizierten chronischen Wunden sind Antiseptika ebenfalls wirkungslos.
- Die Wundbehandlung ist der Wundheilungsphase anzupassen, insbesondere in Hinblick auf die Auswahl der Wundauflagen zur Gewährleistung eines feuchten Wundmilieus.
- Bei offen belassenen Wunden sind die Grundsätze des aseptischen Wundmanagements einzuhalten, d. h. zweiphasiger Wechsel der Wundauflage unrein/rein mit Einhaltung der Basishygiene.

Vom Grundsatz her sollte bei jeder erfolglosen Anwendung eines Antiseptikums nach zwei Wochen das therapeutische Regime überprüft werden einschließlich weiterführender Diagnostik und beispielsweise Überprüfung der Durchblutung und nicht ad infinitum eine gegebenenfalls nicht wirksame Therapie fortgeführt werden.

Biss- und Stichverletzung

Bei *frischer offener Verletzung* gegebenenfalls nach chirurgischem Débridement bzw. umfangreicher Nekrosektomie sollte eine antiseptische Spülung mit PVP-I/Alkohol erfolgen. Bei Kontraindikationen für PVP-I ist die Kombination OCT/PE eine aussichtsreiche Alternative. Eine Antibiotikaprophylaxe ist innerhalb der ersten 4 h nach Verletzung nicht erforderlich; die Wundbehandlung erfolgt offen.

Bei *frischer, nahezu geschlossener Verletzung* wie beispielsweise einem Katzenbiss ist ein tiefes chirurgisches Débridement durchzuführen; danach sollte die Wunde mit einer satt mit PVP-I/Alkohol oder bei Kontraindikation für PVP-I mit einer OCT/PE getränkten Kompresse abgedeckt werden. Bei Verletzung z. B. der Endphalanx kann der Finger alternativ in die Lösung mit PVP-I oder OCT/PE für etwa 15 min eingetaucht werden. Eine Antibiotikaprophylaxe ist auch hier innerhalb der ersten 4 h nicht erforderlich. Für PHMB ist ohne penetrationsfördernden Zusatz keine ausreichende Tiefenwirkung zu erwarten. Für Hypochlorit ist die Eindringtiefe unbekannt.

Bei *älterer > 4 h zurückliegender Verletzung* sollte parallel zur chirurgischen Wundversorgung und Antiseptik oral oder intravenös ein Antibiotikum gemäß aktueller Leitlinie verabreicht werden (z. B. empirisch Start mit Ampicillin oder Amoxicillin); meist ist die einmalige Gabe ausreichend.

Bei *älterer > 24 h zurückliegender Verletzung* gelten die o. g. Grundsätze der Wundversorgung analog. Im Fall klinisch ersichtlicher Entzündung oder Infektion sollten eine Exzision vorgenommen und freier Abfluss von Exsudat/Eiter gewährleistet werden. Oberflächenaktive Antiseptika sollen nicht unter Druck angewendet werden. Die Antibiotikagabe ist bis zum Abschluss der klinisch manifesten Infektion fortzusetzen.

Verbrennungswunde

Zunächst stehen bei vital bedrohlicher Ausgangssituation die systemische Stabilisierung und breitbandig empirische antibiotische Abschirmung im Vordergrund. Nach Abtragung nekrotischer, kontaminierter Gewebeanteile werden die Wundflächen inklusive gegebenenfalls aufgebrachter frischer Transplantate kontinuierlich feucht antiseptisch behandelt. Systemisch sind neben möglichst enteraler Ernährung wundheilungsfördernde Faktoren zu substituieren. Kleinere Verbrennungen können konservativ mittels antiseptischer Verbände zur Abheilung gebracht werden. Zu empfehlen sind Gele auf Basis von PHMB. Die Effektivität von Silberionenfreisetzenden Präparaten und Wundauflagen ist unklar.

Antiseptische Spülung

Im Anschluss an die chirurgische Wundversorgung wird durch einmalige Spülung bei frischen akuten verschmutzten Verletzungen die SSI-Rate reduziert. Auch durch intraoperative Spülung vor Wundverschluss ist eine Reduktion der SSI-Rate erreichbar. Hierfür erscheint PVP-I in der Verdünnung von 0,13 % [21] oder 0,5 % [36] geeignet; als andere Option erscheint Hypochlorit aussichtsreich.

Dekolonisierung MRSA besiedelter Wunden

Die wichtigste Indikation zur Dekolonisierung ist die Verhinderung der nosokomialen Verbreitung. Während die Dekolonisierung im Vestibulum nasi mit Mupirocin bei einem Drittel der Behandelten nach 7 Tagen erfolgreich war, war auf Verbrennungswunden eine Applikationsdauer von 5 Tagen, bei chronischen Wunden von zwei Wochen erforderlich. Unabhängig von diesem unbefriedigenden Ergebnis sollte Mupirocin wegen der zunehmenden Resistenzentwicklung [4] nicht zur Wundantiseptik eingesetzt werden.

Therapie infizierter bzw. kritisch kolonisierter Wunden

Bei infizierten und kritisch kolonisierten Wunden ist die Antiseptik als adjuvante Therapiemaßnahme unverzichtbar.

Perspektiven

Unterdruck-Wundtherapie mit Instillation (NPWTi) von Antiseptika

Da die Unterdruck-Wundtherapie (NPWT) keine direkte antimikrobielle Wirksamkeit besitzt, ist es besonders bei hoher Erregerlast (Bioburden) in der Wunde vielversprechend, zeitgleich mit NPWT-Antiseptika (NPWTi) zu instillieren.

Die NPWT fördert als Sonderform des (semi-)okklusiven Wundverbands auf Grund des feucht-warmen Milieus in Verbindung mit Unterdruck die Wundheilung bei nahezu unbegrenzter Drainagekapazität. Durch den direkten Kontakt von Schwamm und Wundoberfläche werden unter anderem Granulation und Gewebeperfusion gefördert. Bereits die Spülung mit physiologischer NaCl-Lösung während NPWT-Therapie als sogenannte Instillation führte zu rascherer Elimination von *P. aeruginosa* bei infizierten Exzisionswunden am Schweinerücken im Vergleich zu NPWT allein; durch PHMB wurde dieser Effekt signifikant verstärkt. Günstige Ergebnisse kleiner Studien teils ohne Langzeit-follow-up mit PHMB werden durch erste systematische Studien allerdings nur teilweise bestätigt (Ergebnisse von RCTs, Reviews und Cochrane Meta-Analysen sind in Tab. 10 der Konsensusempfehlung zusammengefasst), so dass weitere RCTs erforderlich sind. Auch durch eine Silberwundauflage in Verbindung mit NPWT oder NPWTi mit OCT (3 min alle 4 h) wurde an der experimentell infizierten Schweinewunde nach 48 h eine signifikant höhere Reduktion im Vergleich zu NPWT allein erreicht. Bei Patienten mit hohem Risiko einer gestörten Wundheilung auf Grund von Komorbiditäten kam es nach Spalthauttransplantation bei einem Patienten mit NPWT/OCT zu komplikationsloser Heilung. Bei dem zweiten Patienten entwickelte sich nach Anwendung von PVP-I eine Nekrose; nach erneuter Transplantation und Wechsel zu OCT verlief die Heilung komplikationslos. In beiden Studien wurde eine Lösung mit 0,05 % OCT ohne Zusatz von Phenoxyethanol verwendet. Wunden bei glutealem Dekubitus Grad 4 (n = 3) heilten unter NPWTi mit OCT nach vier Wochen komplett ab. In einer anderen Arbeitsgruppe wurde jedoch mitunter eine Verklottung des Schwamms durch OCT beobachtet [16]. Die Kontraindikationen für OCT treffen bei Anwendung mit NPWT in besonderem Maße zu; d. h. Anwendung nur auf oberflächlichen Wunden ohne Gefahr des Flüssigkeitsdrifts in tiefere Gewebeschichten, z. B. keine Anwendung bei venös bedingten Unterschenkelulzera. Repräsentative Studien mit NPWTi in Kombination mit OCT stehen aus. Auch für den Einsatz von NaOCl/HOCl liegen erste günstige Befunde vor. In einem prospektiven RCT wurde durch NPWTi in Kombination mit 0,125 % NaOCl der Biofilm signifikant mehr reduziert als durch NPWT allein [44]. In einem weiteren RCT wurde die Wundheilung durch die analoge Kombination mit 0,125 % NaOCl ebenfalls signifikant verkürzt [45].

Essigsäure (ES)

Generell werden durch ein saures Wundmilieu die Beherrschung der Wundinfektion gefördert, die Toxizität bakterieller Endprodukte reduziert, die Proteaseaktivität beeinträchtigt, Sauerstoff freigesetzt und die Epithelisierung und Angiogenese gefördert.

In-vitro- und tierexperimentelle Befunde

Essigsäure (ES) ist wie OCl^- ein physiologischer Wirkstoff. Schon 1916 wurde festgestellt, dass bei saurem Wundmilieu eine Besiedlung der Wunde mit *P. aeruginosa* selten nachgewiesen werden konnte. Beim Vergleich unterschiedlicher Säuren zeigte ES eine höhere antimikrobielle Wirkung; bei pH 3 ist die antimikrobielle Wirkung 10- bis 100-fach stärker als die anderer Säuren. Es wird vermutet, dass die undissoziierte ES infolge höherer Lipidlöslichkeit besser in das Zellinnere eindringt. Als MHK (Agarverdünnungstest, 72 h) wurden für *S. aureus* 9 %, MRSA 8–10 %, *E. coli* 4 %, *S. typhi* 3 % und *P. aeruginosa* 2 % ermittelt. Im Verdünnungstest (18 h) differierte die MHK erregerabhängig zwischen 0,16–0,31 %. Durch 0,31 % ES wurden Biofilme innerhalb von 3 h eliminiert. In folgenden für Fibroblasten nicht toxischen Konzentrationen wurden im Suspensionstest ohne Belastung bei 15 min Einwirkungszeit folgende Reduktionsraten erreicht: für 0,005 % NaOCl > $8 \log_{10}$ gegen *S. aureus, P. aeruginosa, E. coli* und *B. fragilis*. 0,0025 % ES war nur gegen *S. aureus* mit < $1 \log_{10}$ und *P. aeruginosa* mit $3 \log_{10}$, 0,001 % PVP-I nur gegen *S. aureus* mit $3 \log_{10}$ und *P. aeruginosa* mit < $1 \log_{10}$ wirksam, während 0,003 % H_2O_2 gegen alle Testorganismen unwirksam war. Im quantitativen Suspensionstest wurden durch 1 % ES *P. vulgaris, P. aeruginosa, A. baumannii* und ß-hämolysierende Streptokokken innerhalb 5 min, *S. aureus* und *S. epidermidis* innerhalb 10 min abgetötet. Für 0,04 % PHMB, OCT/ PE und 11 % PVP-I waren ebenfalls 5 min ausreichend; nur bei *P. vulgaris* wurden 10 min. benötigt. In der Zellkultur mit Fibroblasten erwiesen sich 1 % PVP-I (IC_{100}), 3 % H_2O_2 (IC_{100}), 0,5 % NaOCl (IC_{100}) und 0,25 % ES (IC_{25}) als zytotoxisch. Im Tiermodell mit aseptischen Wunden bis zur Faszie wurde die Epithelisierung mit Ausnahme von H_2O_2 (kein Einfluss) durch die geprüften Konzentrationen nur bis zum 8. Tag signifikant verzögert. Die Reißfestigkeit der Wunden wurde nicht herabgesetzt. *S. aureus* wurde durch die jeweils nicht zytotoxische Konzentration von PVP-I mit 0,001 % bzw. von NaOCl mit 0,005 % abgetötet. Bei H_2O_2 und ES waren dagegen die nicht zytotoxischen Konzentrationen nicht antimikrobiell wirksam. Eine 0,15 %ige ES-Lösung stimuliert die Wundheilung. Bei experimentellen Wunden bei Ratten und bei humanen Spalthautentnahmestellen wurde die Wundheilung durch 0,25 % ES, 11 % PVP-I und 3 % H_2O_2 tendenziell verkürzt, aber nach Ablösung von Schorf wurden durch H_2O_2 im Unterschied zu ES und PVP-I Bläschen und Ulzerationen verursacht.

Unerwünschte Wirkungen

Auf Wunden verursachen Konzentrationen > 2 % Schmerzempfindung, > 5 % Brennen.

Klinische Studien

Die zur Elimination von *P. aeruginosa* bei kleinflächigen Ulzera und Verbrennungen wirksamen Konzentrationen differieren zwischen 1 % und 5 %, die Eradikation war zwischen 2 und 16 Tagen erfolgreich. Bei Verbrennungspatienten wurde nach täglichem Bad in 0,5 % ES für 22–45 min *P. aeruginosa* innerhalb von 2–17 Tagen eliminiert. Nach Auswaschen der Wunde mit steriler NaCl-Lösung wurde eine getränkte Kompresse mit 3 % ES mit täglichem Wechsel mittels Verband fixiert. Nach 2–12 Tagen war *P. aeruginosa* eliminiert. In Kombination von NPWT und 1 % ES (n = 3; Instillation von 30 ml 2×/d für drei Wochen, keine Kontrolle) wurde die Anzahl der Erreger (MRSA, Gram-negative Bakterien) deutlich reduziert (n = 2) bzw. eliminiert, verbunden mit besserer Heilung und Verschiebung des stark alkalischen pH zu schwach alkalisch oder neutral.

Kontraindikationen

Nicht bekannt.

Körperwarme Atmosphärenplasmen

Körperwarme Atmosphärenplasmen (KAP) bestehen überwiegend aus reaktiven Sauerstoffspecies (ROS) und Stickstoffmonoxid (NO) einschließlich Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und weiteren Peroxiden [46]. Weitere Bestandteile sind geladene Teilchen (Elektronen, Ionen), angeregte Atome und Moleküle (z. B. Singulett-Sauerstoff), freie Radikale (d. h. Atome oder Moleküle mit ungepaartem Elektron), Photonen und elektromagnetische Felder, wodurch sichtbare Strahlung, UV- bzw. Vakuum-UV(VUV)-Strahlung emittiert werden kann [47].

KAP ist antiseptisch wirksam [48–51], allerdings ohne Remanenz, und übertrifft PVP-Iod und PHMB an mikrobizider Wirksamkeit [52]. Auf der Haut wird die Wirksamkeit von OCT/PE nahezu erreicht [53]. Gegen Biofilme erreichte KAP die Wirksamkeit von Chlorhexidin sowie von PHMB ohne Zusatz von Biatain [54, 55]. Bei experimentell erzeugten dermalen Wunden Grad IIa und Wunden mit komplettem Hautverlust Grad III am Schwein unterschied sich die Wundheilungsdauer nicht von einer Kontrolle mit in Agarose eingebettetem Natriumdodecylsulfat; es wurden keine vermehrten Entzündungsreaktionen und Zellatypien beobachtet [56]. Von der Chorioallantoismembran wurde KAP toleriert [57], wobei eine erhöhte Leukozyten-Endothel-Interaktion mit Anstieg der rollenden Leukozytenfraktion und der fest am Gefäßendothel anhaftenden Leukozyten als Vorstufe der Diapedese in das umliegende Gewebe induziert wurde [58]. Das spricht für eine gesteigerte lokale inflammatorische und immunologische Reaktion auf den Stimulus KAP. Zusätzlich nimmt KAP Einfluss auf die Zellregulation und -proliferation und fördert die Durchblutung, Angiogenese und Penetration topisch applizierter Wirkstoffe [56, 58–60].

Bei Haustierspezies wurden bei chronischen Wunden in Kombination mit OCT bzw. PHMB über das Zwischenstadium der akuten Inflammation überzeugende Heilungserfolge erzielt [61]. KAP dringt lediglich in die oberen Zellagen des Stratum corneum ein [62]; in Tumorgewebe wurde die Eindringtiefe von 60 μm nicht überschritten [63]. Insgesamt kann KAP nach derzeitigem Wissensstand eine antimikrobielle Wirksamkeit in der Wunde zugesprochen werden, die mit in Zentraleuropa angewendeten Antiseptika vergleichbar ist. Eine Förderung der Wundheilung wurde allerdings bisher beim Menschen im Vergleich zu Kontrollbehandlungen nicht dargestellt [76].

Ein Problem stellt die medizinische bzw. gesetzliche Zuordung von KAP dar: je nach Gesichtspunkt bzw. Gesetzgebung ist KAP entweder als Arzneimittel [64] oder als Medizinprodukt anzusehen. Das hat weitreichende Konsequenzen bezüglich dessen Prüfung, da Arzneimittel generell eine toxikologische Prüfung und insbesondere den Ausschluss von Langzeitrisiken einschließlich der karzinogenen Potenz durchlaufen müssen.

Tabelle 5: Orientierende Empfehlung zur indikationsabhängigen Auswahl antiseptischer Wirkstoffe

Indikation	Antiseptischer Wirkstoff	
	1. Wahl	2. Wahl
Kritisch kolonisierte und infektionsgefährdete Wunden	PHMB	NaOCl/HOCl, Hypochlorit, Silberionen, OCT/PE
Verbrennungswunden	PHMB	NaOCl/HOCl
Biss-, Stich-, Schusswunden	PVP-I	OCT/PE*
MRE kolonisierte oder infizierte Wunden	OCT/PE	OCT, PHMB, Silberionen
Dekontamination akuter und chronischer Wunden	NaOCl/HOCl, PHMB, OCT	OCT/PE
Peritonealspülung	NaOCl/HOCl	-
Risiko der Exposition des ZNS	NaOCl/HOCl	-
Wunden mit fehlender Abflussmöglichkeit	NaOCl/HOCl	-

*Bedingung ist gute Abflussmöglichkeit ohne Retentionsrisiko für OCT im Gewebe

Fazit für die Praxis

Wundantiseptika sind indiziert zur Behandlung kritisch kolonisierter und infizierter chronischer Wunden, zur Infektionsprävention bei akuten Wunden mit Infektionsgefährdung wie beispielsweise Biss- und Verbrennungswunden oder zur Dekolonisation von mit MRE kolonisierten Wunden.

In Anbetracht der nach wie vor limitierten Studienlage muss bei der Auswahl des antiseptischen Wirkstoffs die Gesamtheit der präklinischen und klinischen Befunde zur antiseptischen Wirksamkeit und Verträglichkeit berücksichtigt werden.

Unter Berücksichtigung des aktuellen Wissenstandes ist PHMB Antiseptikum der Wahl für kritisch kolonisierte und für infizierte chronische Wunden einschließlich Verbrennungswunden. Für Biss-, Stich- und Schussverletzungen ist PVP-I in Kombination mit Alkohol Mittel der 1. Wahl, während PHMB zur Behandlung kontaminierter akuter Wunden PVP-I überlegen war. Zur Dekolonisation von mit MRE kolonisierten oder infizierten Wunden ist die Kombination OCT/PE zu präferieren. Zur Peritoneallavage oder Spülung anderer Körperhöhlen ohne Drainagemöglichkeit sowie bei zu erwartender Exposition des ZNS ist NaOCl/HOCl Mittel der Wahl (Tab. 5).

Im Ergebnis der Auswertung von 918 Publikationen empfehlen Willy et al. [16] als Grundausstattung für antiseptische Wundspüllösungen in der Unfallchirurgie Präparate auf Basis von NaOCl/HOCl, PHMB, OCT und PVP-I zur Reduktion der Rate posttraumatischer und -operativer Wundinfektionen mit folgenden Präferenzen:

- *Akute Wunde, komplexe offene kontaminierte Fraktur, schwer verletzter Patient, zerstörte Weichgewebearchitektur* (auch Schuss- oder Explosionsverletzung): Spülung mit NaOCl/HOCl, da schnell wirksam, intraoperative Einwirkdauer von 1 min ist ausreichend, alternativ > 5 min Spülung mit PHMB mit Vorteil der Remanenz; selbst bei Einbringen und Verlust von Flüssigkeit in Gewebespalten (zerstörte Anatomie) muss nicht nachgespült werden.

- *Akute Wunde, Bissverletzung* (tiefe Kanülenstichverletzung): Bei Verdacht auf verletzungsbedingten Viruseintrag ist PVP-I in alkoholischer Lösung Mittel der Wahl.
- *Operationswunde am Ende „überlanger" OP-Dauer:* Spülung mit NaOCl/HOCl.
- *Akute infizierte Wunden nach Débridement vor Wundverschluss bzw. vor Anlage von NPWT* (mit oder ohne Instillationskomponente): Intraoperative Spülung mit NaOCl/HOCl allein, unverdünnt wässriger PVP-I Lösung, wässriger 0,05 %iger OCT-Lösung oder PHMB 0,04 % (Unterschiede in der Biokompatibilität sind in dieser einmaligen intraoperativen Situation nicht entscheidend).
- *Kontinuierliche Unterdruck-Wundtherapie mit Instillation (NPWTi)*: Nach Abszessausräumung oder Wunddébridement Beginn der NPWTi mit NaOCl/HOCl oder PHMB 0,02 %. Im Falle einer Kniegelenkinfektion NaOCl/HOCl allein oder PVP-I 0,5 %. Für die Dauer der NPWTi gibt es keine Evidenz, nur pragmatische Argumente; für NaOCl/HOCl 10–15 min Einwirkzeit 10- bis 12 ×/Tag, um der fehlenden Remanenz entgegenzuwirken, für PHMB (0,02 %) etwa 20 min Einwirkzeit und 6 h NPWT in ständiger Wiederholung (d. h. 4 ×/Tag), für OCT (wässrige Lösung, 0,05 % OCT mit Zusatz oberflächenaktiven Ethylhexylglycerols) 3 min Einwirkzeit und 12 h NPWT in Wiederholung (nur bei oberflächlichen Wunden ohne Gefahr des Flüssigkeitsdrifts in tiefere Gewebeschichten).

Unabhängig von der Auswahl des Antiseptikums soll dessen Anwendung fortlaufend überprüft und das Augenmerk auf unerwünschte Auffälligkeiten im Heilungsverlauf gerichtet werden. Nach 7–14-tägiger Anwendung muss die Indikation zum Einsatz der Antiseptika erneut kritisch überprüft werden.

Addendum

Diese Konsensusempfehlung wurde vor ihrer Fertigstellung den Vorständen der nachfolgend aufgeführten Fachgesellschaften bzw. Fachgremien mit der Bitte übergeben, die Aussagen kritisch zu überprüfen, fachliche Hinweise zu geben und bei Einverständnis den Konsens mitzutragen. Im Ergebnis wird die Konsensempfehlung von den folgenden einbezogenen Fachgremien mitgetragen: Antiseptics Working Group of the International Society of Chemotherapy for Infection and Cancer (ISC), Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH), Initiative Chronische Wunden e.V. (ICW), Österreichische Gesellschaft für Krankenhaushygiene (ÖGKH), Wund-D.A.CH. (Dachorganisation aller deutschsprachigen Vereine und Gruppen im Bereich Wundmanagement).

Interessenkonflikt

Axel Kramer hat in der Vergangenheit Forschungsunterstützung, Vortragshonorare und Reisekosten von folgenden Unternehmen erhalten: Antiseptica Dr. Hans-Joachim Molitor GmbH, B. Braun Melsungen AG, Bode/Paul Hartmann AG, Coloplast GmbH, Ethicon Ltd., Lohmann und Rauscher GmbH und Co. KG, 3M Deutschland GmbH, Maquet GmbH, Schülke und Mayr GmbH, SERAG-WIESSNER GmbH und Co. KG sowie Sonoma Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Joachim Dissemond hat in der Vergangenheit Forschungsunterstützung, Vortragshonorare und Reisekosten von folgenden Unternehmen erhalten: Acelity GmbH, B. Braun Melsungen AG, Coloplast GmbH, ConvaTec GmbH, Draco GmbH, Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG, Flen Pharma GmbH, K.C. I. Deutschland GmbH, Lohmann & Rauscher GmbH und Co. KG, Mölnlycke Health Care GmbH, SERAG-WIESSNER GmbH und Co. KG sowie Urgo GmbH.

Ojan Assadian war Mitglied des Hutchinson Santé's Medical Advisory Board und des Mölnlycke Medical Advisory Board. Er hat in der Vergangenheit Reisekosten und Honorare für Vortragstätigkeit und Teilnahme an folgenden Beratungs-/Konsultationsgruppen bekommen: Altrazeal Europe Ltd., Antiseptica Dr. Hans-Joachim Molitor GmbH, B. Braun Melsungen AG, Carefusion Ltd., Coloplast AG, Ethicon Ltd., K.C.I. Austria GmbH, Lohmann & Rauscher GmbH und Co. KG, 3M Deutschland GmbH, Maquet GmbH, Mentor Deutschland GmbH, Mundipharma GmbH, Nawa Heilmittel GmbH, Quantum Management und Service GmbH, Schülke und Mayr GmbH sowie Smith und Nephew Ltd. Er hat keine Aktien oder andere finanzielle Interessen an irgendeinem Unternehmen oder dessen Produkten.

Alle anderen Autoren haben keinen Interessenkonflikt.

Für alle Autoren trifft zu, dass die vorliegende Publikation nicht mit finanziellen Interessen verknüpft ist. Wenn spezifische Produkte genannt werden, geben die Autoren ausschließlich ihre persönliche Meinung basierend auf wissenschaftlicher Evidenz und publizierten Daten wider.

Danksagung

Der Expertenkonsensus „Auswahl von Wundantiseptika 2018" stellt mit seiner Bewertung derzeit verfügbarer Wirkstoffe unter Berücksichtigung der Indikationsstellung und der Prinzipien der Wundbehandlung eine wertvolle Handlungsempfehlung für die medizinische Praxis dar. Seit der Erstveröffentlichung in englischer Sprache Ende 2017 sind aufgrund des rasanten Fortschritts der Forschung auf dem Gebiet der Antiseptika einige spezielle Neuentwicklungen und Aspekte hinzugekommen, die in der hier vorliegenden deutschsprachigen Fassung berücksichtigt und eingearbeitet wurden. Diese Neubearbeitung führte zu einem deutlich höheren Umfang der Empfehlung, so dass sich die Herausgabe eines separaten Supplements der Fachzeitschrift WUNDmanagement als ideales Format zur raschen Verbreitung des Inhaltes im deutschsprachigen Raum für den Anwender darstellt. Die Autoren bedanken sich sehr herzlich bei den Sponsoren, die die Produktion dieses Supplements durch ihre finanzielle Unterstützung ermöglicht haben.

Folgende Unternehmen haben dankenswerterweise die Drucklegung des Supplements ermöglicht: Braun Medical AG, Sempach/Schweiz; Coloplast GmbH, Hamburg; Eco Health System, Werther; Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg; KCI Medizinprodukte GmbH, Wiesbaden; Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG, Rengsdorf; Medika Medizintechnik GmbH, Hof; Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Wien/Österreich; PRONTOMED GmbH, Hiddenhausen; SastoMed GmbH, Georgsmarienhütte; Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt; Sonoma Pharmaceuticals, Herten/Niederlande; Veriforte GmbH, Murg/Österreich. Die fachlichen und wissenschaftlichen Aussagen

der Empfehlung stellen die unbeeinflusste und ausschließliche Ansicht und den kondensierten Konsensus der beteiligten Experten dar.

Literatur

1. **Kramer A, Dissemond J, Kim S, Willy C, Mayer D, Papke R, Tuchmann F, Assadian O:** Consensus on wound antisepsis: Update 2018. Skin Pharmacol Physiol 2017; 31(1): 28–58.
2. **Kramer A, Daeschlein G, Kammerlander G, Andriessen A, Aspöck C, Bergemann R, Eberlein T, Gerngross H, Görtz G, Heeg P, Jünger M, Koch S, König B, Laun R, Peter RU, Roth B, Ruef C, Sellmer W, Wewalka G, Eisenbeiß W:** Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik. Z Wundheilung 2004; 3: 110–20.
3. **Carey DE, McNamara PJ:** The impact of triclosan on the spread of antibiotic resistance in the environment. Front Microbiol 2014; 5: 780.
4. **Monecke S, Ruppelt-Lorz A, Müller E, Reissig A, Thürmer A, Shore AC, Coleman DC, Ehricht R, Jatzwauk L:** Dissemination of high-level mupirocin-resistant CC22-MRSA-IV in Saxony. GMS Hyg Infect Control 2017; 12: Doc 19.
5. **Anagnostakos K:** Therapeutic use of antibiotic-loaded bone cement in the treatment of hip and knee joint infections. J Bone Joint Inf 2017; 2(1): 29–37.
6. **Parvizi J, Saleh KJ, Ragland PS, Pour AE, Mont MA:** Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement. A meta-analysis. Acta Orthopaed 2008; 79 (3): 335–41.
7. **Wang J, Zhu C, Cheng T, Peng X, Zhang W, Qin H, Zhang X:** A Systematic review and meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement use in primary total hip or knee arthroplasty. PLoS One 2013; 8(12): e82745.
8. **Hinarejos P, Guirro P, Puig-Verdie L, Torres-Claramunt R, Leal-Blanquet J, Sanchez-Soler J, Monllau JC:** Use of antibiotic-loaded cement in total knee arthroplasty. World J Orthop2015; 6(11): 877–85.
9. **Zegelman M, Guenther G, Florek H, Liewald F, Orend K-H, Storck M, Zuehlke H:** Metallic silver-impregnated grafts to treat infected prosthetic grafts by in-situ replacement in the infected field. Vascular 2006; 14 (Suppl. 1): 145–6.
10. **Eisenbeiß W, Siemers F, Amtsberg G, Hinz P, Hartmann B, Kohlmann T, Ekkernkamp A, Albrecht U, Assadian O, Kramer A:** Prospective, double-blinded, randomised controlled trial assessing the effect of an Octenidine-based hydrogel on bacterial colonisation and epithelialization of skin graft wounds in burn patients. Int J Burns Trauma 2012; 2(2): 71–9.
11. **Dissemond J, Assadian O, Gerber V, Kingsley A, Kramer A, Leaper DJ, Mosti G, Piatkowski de Grzymala A, Riepe G, Risse A, Romanelli M, Strohal R, Traber J, Vasel-Biergans A, Wild T, Eberlein T:** Classification of wounds at risk and their antimicrobial treatment with polyhexanide: a practice-orientated expert recommendation. Skin Pharmacol Physiol 2011; 24: 245–55.
12. **Fournel I, Tiv M, Soulias M, Hua C, Astruc K, Aho Glélé LS:** Meta-analysis of intraoperative povidone-iodine application to prevent surgical-site infection. Br J Surg 2010; 97: 1603–13.
13. **Mueller TC, Loos M, Haller B et al:** Intra-operative wound irrigation to reduce surgical site infections after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. Langenbecks Arch Surg 2015; 400: 167–81.
14. **O'Neill KR, Smith JG, Abtahi AM, Archer KR, Spengler DM, McGirt MJ, Devin CJ:** Reduced surgical site infections in patients undergoing posterior spinal stabilization of traumatic injuries using vancomycin powder. Spine J 2011; 11: 641–6.
15. **Whiteside LA:** Prophylactic peri-operative local antibiotic irrigation. Bone Joint J 2016; 98B: 23–6.
16. **Willy C, Scheuermann-Poley C, Stichling M, Stein von T, Kramer A:** Importance of wound irrigation solutions and fluids with antiseptic effects in therapy and prophylaxis. Update 2017. Unfallchir 2017; 120: 549–60.
17. **Rosdahl CB, Kowalski MT:** Wound Care. In Practice: Nursing Procedure 58-2. Performing a sterile wound irrigation. In: Textbook of Basic Nursing, 9th ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, 2008: 769.
18. **Norman G, Atkinson RA, Smith TA, Rowlands C, Rithalia AD, Crosbie EJ, Dumville JC:** Intracavity lavage and wound irrigation for prevention of surgical site infection. Cochrane Database Syst Rev 2017; 10: CD012234.
19. **Belda FJ, Aguilera L, García de la Asunción J, Alberti J, Vicente R, Ferrándiz L, Rodríguez R, Company R, Sessler DI, Aguilar G, Botello SG, Ortí R; Spanish Reduccion de la Tasa de Infeccion Quirurgica Group:** Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infectiona randomized controlled trial. JAMA 2005; 294(16): 2035–42.
20. **Edmiston CE, Leaper DJ:** Intra-operative surgical irrigation of the surgical incision: what does the future hold – saline, antibiotic agents, or antiseptic agents? Surgical Infect 2016; 17(6): 656–64.
21. **Barnes S, Spencer M, Graham D, Johnson HB:** Surgical wound irrigation: a call for evidence-based standardization of practice. Am J Infect Contr 2014; 42(5): 525–9.
22. **Meurs van SJ, Gawlitta D, Heemstra KA, Poolman RW, Vogely HC, Kruyt MC:** Selection of an optimal antiseptic solution for intraoperative irrigation: an in vitro study. J Bone Joint Surg Am 2014; 96(4): 285–91.
23. **Mohd AR, Ghani MK, Awang RR, Su Min JO, Dimon MZ:** Dermacyn irrigation in reducing infection of a median sternotomy wound. Heart Surg Forum 2010; 13(4): 228–32.
24. **Hansmann F, Kramer A, Ohgke H, Strobel H, Muller M, Geerling G:** Lavasept as an alternative to PVP-iodine as a preoperative antiseptic in ophthalmic surgery. Randomized, controlled, prospective double-blind trial. Ophthalmol 2005; 102(11): 1043–50.
25. **Marquardt C, Matuschek E, Bolke E, Gerber PA, Peiper M, J VS-K, et al:** Evaluation of the tissue toxicity of antiseptics by the hen's egg test on the chorioallantoic membrane (HETCAM). Eur J Med Res 2010; 15(5): 204–9.
26. **Ribatti D, Vacca A, Ranieri G, Sorino S, Roncali L:** The chick embryo chorioallantoic membrane as an in vivo wound healing model. Pathol Res Pract 1996; 192: 1068–1076.
27. **Harnoss JC, Elrub QMA, Koburger T, Assadian O, Dissemond J, Baguhl R, Papke R, Kramer A:** Irritative potency of selected wound antiseptics in the hen's egg test on chorioallantoic membrane (HET CAM) to predict their compatibility to wounds. Wound Repair Regen 2018. DOI:10.1111/wrr.12689.
28. **Halstead FD, Rauf M, Moiemen NS, Bamford A, Wearn CM, Fraise AP, Lund PA, Oppenheim BA, Webber MA:** The antibacterial activity of acetic acid against biofilm-producing pathogens of relevance to burns patients. PLOS ONE 2015; 10 (9): 013619.
29. **Politano AD, Campbell KT, Rosenberger LH, Sawyer RG.** Use of silver in the prevention and treatment of infections: silver review. Surg Infect (Larchmt) 2013; 14(1): 8–20.
30. **Moiemen NS, Shale E, Drysdale KJ, Smith G, Wilson YT, Papini R:** Acticoat dressings and major burns: systemic silver absorption. Burns 2011; 37(1): 27–35.
31. **Barillo DJ, Croutch CR, Reid F, Culley T, Sosna W, Roseman J:** Blood and tissue silver levels following application of silver-based dressings to sulfur mustard chemical burns. J Burn Care Res 2017; 38(5): 818–23.
32. **Klasinc R, Augustin LA, Below H, Baguhl R, Assadian O, Presterl E, Kramer A:** Evaluation of three experimental in vitro models for the assessment of the mechanical cleansing efficacy of wound irrigation solutions. Int Wound J 2018; 15(1): 140–7.

33. **Kramer A, Eberlein T, Müller G, Dissemond J, Assadian O:** Re-evaluation of polihexanide use in wound antisepsis in order to clarify ambiguities based on misinterpretation of two non-relevant animal studies. J Wound Care submitted.
34. **Hauser J, Rossbach O, Vogt PM, Reimer K, Bosse B, Fleischer W, Steinau HU:** Wirksamkeit der Behandlung mit Repithel® und Jelonet® im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Jelonet® – eine randomisierte klinische Studie an Meshgraft-Transplantationswunden. Zlbl Chir 2006; 131(4): 315–21.
35. **Hoekstra MJ, Westgate SJ, Mueller S:** Povidone-iodine ointment demonstrates in vitro efficacy against biofilm formation. Int Wound J 2017; 14(1): 172–9.
36. **Hosaka Y, Saito A, Maeda R, Fukaya C, Morikawa S, Makino A, Ishihara K, Nakagawa T:** Antibacterial activity of povidone-iodine against an artificial biofilm of Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum. Arch Oral Biol 2012; 57(4): 364–8.
37. **Wang L, Qin W, Zhou Y, Chen B, Zhao X, Zhao H, Mi E, Mi E, Wang Q, Ning J:** Transforming growth factor β plays an important role in enhancing wound healing by topical application of Povidone-iodine. Sci Rep 2017; 20; 7(1): 991.
38. **Miller C:** Examining the efficacy of silver and cadexomer iodine dressings in treating wounds compromised by bacterial burden: A review of the literature. In: Méndez-Vilas A (ed.) Science against microbial pathogens: Communicating current research and technological advances. Formatex 2011: 14-22. http://www.formatex.info/microbiology3/book/14–22.pdf.
39. **Fong J, Wood F:** Nanocrystalline silver dressings in wound management: a review. Int J Nanomed 2006; 1(4): 441–9.
40. **Trop M:** Silver-coated dressing acticoat caused raised liver enzymes and argyria-like symptoms in burn patient. J Trauma 2006; 61(4): 1024.
41. **LaRiviere CA, Goldin AB, Avansino J:** Silver toxicity with the use of silver-impregnated dressing and wound vacuum-assisted closure in an immunocompromised patient. J Am Coll Certif Wound Spec 2011; 3(1): 8–12.
42. **Leaper D:** Appropriate use of silver dressings in wounds. International consensus document. Int Wound J 2012; 9(5): 461–4.
43. **Siddens E, Douglas H, Raby E, Rea S, Wood F:** Silver dressings and systemic toxicity: what's the evidence? http://2017.anzbaasm.com/2308.
44. **Yang C, Goss SG, Alcantara S, Schultz G, Lantis Ii JC:** Effect of negative pressure wound therapy with instillation on bioburden in chronically infected wounds. Wounds 2017; 29(8): 240–6.
45. **Goss SG, Schwartz JA, Facchin F, Avdagic E, Gendics C, Lantis JC:** Negative pressure wound therapy with instillation (NPWTi) better reduces post-debridement bioburden in chronically infected lower extremity wounds than NPWT alone. J Am College Clin Wound Spec 2012; 4(4): 74–80.
46. **Bekeschus S, Iséni S, Reuter S, Masur K, Weltmann KD:** Nitrogen shielding of an argon plasma jet and its effects on human immune cells. IEEE Trans Plasma Sci 2015; 43: 776–81.
47. **Weltmann KD, Th von Woedtke:** Plasma medicine – current state of research and medical application. Plasma Phys Contro Fusion 2017; 59: 014031.
48. **Daeschlein G, Woedtke von T, Kindel E, Brandenburg R, Weltmann KD, Jünger M:** Antibacterial activity of an atmospheric pressure plasma jet against relevant wound pathogens in vitro on a simulated wound environment. Plasma Proc Polym 2010; 7(3-4): 224–30.
49. **Daeschlein G, Napp M, Podewils von S, Lutze S, Emmert S, Lange A, Klare I, Haase H, Gümbel D, Woedtke von T, Jünger M:** In vitro susceptibility of multidrug resistant skin and wound pathogens against low temperature atmospheric pressure plasma jet (APPJ) and dielectric barrier discharge plasma (DBD). Plasma Proc Polym 2014; 11(2): 175–83.
50. **Daeschlein G, Assadian O, Kloth LC, Meinl C, Ney F, Kramer A:** Antibacterial activity of positive and negative polarity low-voltage pulsed current (LVPC) on six typical Gram-positive and Gram-negative bacterial pathogens of chronic wounds. Wound Repair Regen 2017; 15(3): 399-403.
51. **Matthes R, Lührmann A, Holtfreter S, Kolata J, Radke D, Hübner NO, Assadian O, Kramer A.** Antibacterial activity of cold atmospheric pressure argon plasma against 78 genetically different (mecA, luk-P, agr or capsular polysaccharide type) *Staphylococcus aureus* strains. Skin Pharmacol Physiol 2016; 29(2): 83–91.
52. **Hammann A, Hübner NO, Bender C, Ekkernkamp A, Hartmann B, Hinz P, Kindel E, Koban I, Koch S, Kohlmann T, Lademann J, Matthes R, Müller G, Titze R, Weltmann KD, Kramer A:** Antiseptic efficacy and tolerance of tissue-tolerable plasma compared with two wound antiseptics on artificially bacterially contaminated eyes from commercially slaughtered pigs. Skin Pharmacol Physiol 2010; 23(6): 328–32.
53. **Lademann J, Richter H, Schanzer S, Patzelt A, Thiede G, Kramer A, Weltmann KD, Hartmann B, Lange-Asschenfeldt B:** Comparison of the antiseptic efficacy of tissue-tolerable plasma and an octenidine hydrochloride-based wound antiseptic on human skin. Skin Pharmacol Physiol 2012; 25(2): 100–6.
54. **Hübner NO, Matthes R, Koban I, Rändler C, Müller G, Bender C, Kindel E, Kocher T, Kramer A:** Efficacy of chlorhexidine, polyhexanide and tissue-tolerable plasma against pseudomonas aeruginosa biofilms grown on polystyrene and silicone materials. Skin Pharmacol Physiol 2010; 23 (Suppl. 1): 28–34.
55. **Matthes R, Bender C, Schlüter R, et al:** Antimicrobial efficacy of two surface barrier discharges with air plasma against in vitro biofilms. PLoS One 2013; 8(7); e70462.
56. **Kramer A, Lademann J, Bender C, Sckell A, Hartmann B, Hinz P, Ekkernkamp A, Matthes R, Koban I, Partecke I, Heidecke CD, Assadian O:** Suitability of tissue tolerable plasmas (TTP) for the management of chronic wounds. Clin Plasma Med 2013; 1(1): 11–8.
57. **Bender C, Matthes R, Kindel E, Kramer A, Lademann J, Weltmann KD, Eisenbeiß W, Hübner NO:** The irritation potential of nonthermal atmospheric pressure plasma in the HET-CAM. Plasma Proc Polym 2010; 7: 318–26.
58. **Bender C, Partecke LI, Kindel E, Döring F, Lademann J, Heidecke CD, Kramer A, Hübner NO.** The modified HET-CAM as a model for the assessment of the inflammatory response to tissue tolerable plasma. Toxicol In Vitro 2011; 25(2): 530-7.
59. **Schmidt A, Bekeschus S, Wende K, Vollmar B, von Woedtke T:** A cold plasma jet accelerates wound healing in a murine model of full-thickness skin wounds. Exp Dermatol 2017; 26: 156–62.
60. **Lademann J, Kramer A, Lademann O, Weltmann KD:** Stimulation der Penetration topisch applizierter Substanzen durch Wechselwirkung von körperwarmen Plasmen mit der Haut. In: Metelmann HR, von Woedtke T, Weltmann KD (Hrsg.) Plasmamedizin. Springer 2016, 177–83.
61. **Bender C, Kramer A, Stope MB:** Treatment of Wounds. In: Metelmann HR, von Woedtke T, Weltmann KD (eds.) Comprehensive Clinical Plasma. Springer Nature 2018, 283–300.
62. **Fluhr JW, Sassning S, Lademann O, Darvin ME, Schanzer S, Kramer A, Richter H, Sterry W, Lademann J:** In vivo skin treatment with tissue tolerable plasma influences skin physiology and antioxidant profile in human stratum corneum. Exp Dermatol 2012; 21: 130–4.
63. **Partecke LI, Evert K, Haugk J, Doering F, Normann L, Diedrich S, Weiss FU, Evert M, Huebner NO, Guenther C, Heidecke CD, Kramer A, Bussiahn R, Weltmann KD, Pati O, Bender C, von Bernstorff W:** Tissue tolerable plasma (TTP) induces apoptosis in pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. BMC Cancer 2012; 12: 473.

64. **Kramer A, Conway BR, Meissner K, Scholz F, Rauch BH, Moroder A, Ehlers A, Meixner AJ, Heidecke CD, Partecke LI, Kietzmann M, Assadian O:** Cold atmospheric pressure plasma for treatment of chronic wounds: drug or medical device? J Wound Care 2017; 26: 470–5.
65. **Kowanko IC, Bates EJ, Ferrante Al:** Mechanism of human neutrophil-mediated damage in vitro: The role of lysosomal ezymes, hydrogen peroxide and hypochlorous acid. Immunol Cell Biol 1989; 67: 321–9.
66. **Davies JMS, Horwitz DA, Davies KJ:** Potential roles of hypochlorous acid and N-chloramines in collagen breakdown by phagocytic cells in synovitis. Free Radic Biol Med 1993; 15: 637–43.
67. **Kettle AJ, Winterbourn CC:** Assay for the chlorination activity of myeloperoxidase. Methods Enzymol 1994; 233: 502–12.
68. **Weiss SJ, Klein R, Slivka A, Wei M:** Chlorination of taurine by human neutrophils. Evidence of hypochlorous generation. J Clin Invest 1982; 70(3):598–607.
69. **Weiss SJ:** Tissue destruction by neutrophils. N Eng J Med 1989; 320: 365–76.
70. **Sakarya S, Gunay N, Karakulak M, Ozturk B, Ertugrul B.** Hypochlorous acid: An ideal wound care agent with powerful microbicidal, antibiofilm, and wound healing potency. Wounds 2014; 26 (12): 342–50.
71. **Yahagi N, Kono M, Kitahara M, Ohmura A, Sumita O, Hashimoto T, Hori K, Ning-Juan C, Woodson P, Kubota S, Murakami A, Takamoto S:** Effect of electrolyzed water on wound healing. Artif Organs 2000; 24, 984–7.
72. **Okajima M, Shimokawa K, Ishii F:** The healing effect of electrolytic-reduction ion water on burn wounds. Biosci Trends 2010;4(1):31–6.
73. **You HS, Fadriquela A, Sajo MEJ, Bajgai J, Ara J, Kim CS, Kim SK, Oh JR, Shim KY, Lim HK, Lee KJ:** Wound healing effect of slightly acidic electrolyzed water on cutaneous wounds in hairless mice via immune-redox modulation. Biol Pharm Bull 2017;40(9):1423–31.
74. **Hadi SF, Khaliq T, Bilal N, Sikandar I, Saaiq M, Zubair M, Aurangzeb S:** Treating infected diabetic wounds with superoxidized water as anti-septic agent: a preliminary experience. J Coll Physicians Surg Pak 2007;17(12):740–3.
75. **Ciprandi G, Ramsay S, Budkevich L, Strack A, van Capellen P, Marathovouniotis N:** A retrospective systematic data review on the use of a polihexanide-containing product on burns in children. J Tissue Viability 2018; 27(4):244–8.
76. **Assadian O, Ousey KJ, Daeschlein G, Kramer A, Parker C, Tanner J, Leaper DJ:** Effects and safety of atmospheric low-temperature plasma on bacterial reduction in chronic wounds and wound size reduction: A systematic review and meta-analysis. Int Wound J. 2019;16(1) : 103–11.

Hinweise für Autoren

Diese Hinweise basieren auf den „Uniform Requirements" des Internationalen Komitees Medizinischer Zeitschriftenredakteure. Sie finden die detaillierten Richtlinien unter http://www.icmje.org/.

Einreichen des Manuskriptes

Das Manuskript sollte in elektronischer Form (Text als Word- und PDF-Datei; Abbildungen in druckfähiger Form im tif-, eps oder jpg-Format mit einer Auflösung von 300 dpi) unter folgender Adresse eingereicht werden:

Redaktion WUNDmanagement
mhp Verlag GmbH
Kreuzberger Ring 46, D-65205 Wiesbaden
Tel.: +49 (0)611-50593-35
Fax: +49 (0)611-50593-79
E-Mail: wm@mhp-verlag.de

Mit der Einreichung versichern die Autoren, dass Ihr Beitrag bisher weder publiziert noch an anderer Stelle zur Publikation eingereicht wurde.

Ferner bestätigt der/die korrespondierende Autor/in, dass alle genannten Autoren/innen an der Arbeit beteiligt waren und mit der vorliegenden Version sowie mit der Veröffentlichung in WUNDmanagement einverstanden sind. Die Autoren/innen sollten zur Sicherheit eine Kopie des gesamten Manuskripts aufbewahren. Nach Eingang des Manuskripts erhält der/die korrespondierende Autor/in eine Eingangsbestätigung.

Peer-Review-Verfahren

Die Entscheidung, ob ein Beitrag zur Publikation angenommen, abgelehnt oder zur Überarbeitung an den/die Autor/in zurückgeschickt wird, erfolgt im anonymisierten Peer-Review-Verfahren. In das Peer-Review-Verfahren werden bei Original- und Übersichtsarbeiten mindestens zwei Gutachter/innen mit einbezogen. Artikel aus der Praxis werden von mindestens einem/einer Gutachter/in nach praxisrelevanten Kriterien begutachtet. Bei konträren Gutachten wird ein/e weitere/r Gutachter/in in das Peer-Review-Verfahren einbezogen.

Publikationen in WUNDmanagement

Das Recht der redaktionellen Bearbeitung und der typographischen Gestaltung ist dem Verlag vorbehalten. Vor Drucklegung erhält der/die Autor/in Korrekturabzüge zur Imprimatur, die auf Druck- und sachliche Fehler zu kontrollieren sind. Der/Die Autor/in sendet den für druckreif erklärten Abzug fristgerecht an den Verlag zurück. Wird die dafür von der Redaktion angegebene Frist nicht eingehalten, behält sich der Verlag eine Zurückstellung vor. Von Original-, Übersichtsarbeiten oder Beiträgen aus der Praxis erhält der/die korrespondierende Autor/in kostenlos eine PDF-Datei zur persönlichen Verwendung.

Definitionen

Originalarbeiten

sind experimentelle oder epidemiologische Untersuchungen zur Beantwortung einer wissenschaftlichen Fragestellung. Sie sind gegliedert in Einleitung, Methode, Ergebnisse und Diskussion. Die Einleitung sollte neben einer kurzen Darstellung von Sinn und Zweck der Arbeit wichtige Informationen enthalten, die zum Verständnis der Arbeit beitragen. Material und Methoden sollte in einer für jeden Leser nachvollziehbaren Weise beschrieben werden. Im Abschnitt Ergebnisse sollten die selbst gewonnenen Daten ohne jede Wertung in Text und Tabellen oder Abbildungen präsentiert werden und im anschließenden Diskussionsteil diskutiert und Schlussfolgerungen gezogen werden.

Übersichtsarbeiten

enthalten eine Zusammenfassung der aktuellen Literatur zu einem bestimmten Thema und geben dem Leser einen ausführlichen Überblick über den derzeitigen Status quo in der Wissenschaft. In einer Einleitung wird das Thema der Arbeit dargestellt. Die Übersicht stellt die einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen zum Thema dar und in einer Schlussbetrachtung werden die Arbeiten bewertet und ggf. Konsequenzen dargestellt.

Aus der Praxis

Beiträge aus der Praxis enthalten Falldarstellungen, Erfahrungsberichte oder praxisbezogene Untersuchungen, die nicht den Umfang und das Design einer Originalarbeit haben. In der Einleitung werden Hintergrund oder Anlass des Beitrages dargestellt. Methoden und Ergebnisse können zusammengefasst dargestellt werden. In der Diskussion werden die aus den Beobachtungen gezogenen Konsequenzen diskutiert und ggf. mit einigen Literaturstellen belegt.

Was Sie beim Erstellen des Manuskriptes beachten sollten

Beim Einreichen des Manuskriptes soll die folgende Reihenfolge eingehalten werden: Titelseite, Text, Literatur, Tabellen, Abbildungen, Legenden.

- Die **Länge des Manuskripts** sollte einen Umfang von 6.000 Wörter nicht überschreiten (enthält Zusammenfassung in Deutsch und Englisch, Text, Danksagung und Literatur).
- Die **Titelseite** enthält den Titel in deutscher und englischer Sprache (bis 150 Zeichen) , die Namen und Titel aller Autoren/innen sowie die Namen und vollständigen Adressen des Instituts bzw. der Abteilung, in dem die Arbeit angefertigt wurde. Der/Die korrespondierende Autor/in sollte eindeutig gekennzeichnet sowie dessen Fax-Nummer und E-Mail-Adresse angegeben werden. Die Schlüsselwörter (3–5) sollten in deutscher und englischer Sprache angegeben werden.
- Die **Zusammenfassung** in deutscher und englischer Sprache sollte jeweils nicht mehr als 250 Wörter umfassen. Zur besseren Übersicht solte bei Originalarbeiten die Zusammenfassung in Einleitung, Methodik, Ergebnisse sowie Schlussfolgerung gegliedert sein.
- Zur besseren Gliederung des Textes sollten **Zwischenüberschriften** verwendet werden
- Die **Danksagung** benennt alle Personen, die darüber hin-

aus mitgearbeitet, Material zur Verfügung gestellt haben etc. bzw. Institutionen, die zur Finanzierung des Projekts beigetragen haben.

- WUNDmanagement veröffentlicht bei allen Artikeln der Rubriken „Originalarbeit, Übersicht, Praxis" eine Erklärung zu einem möglichen **Interessenkonflikt**. Die Angabe möglicher Interessenkonflikte dient der besseren Transparenz für die Redaktion und vor allem für die Leser. Selbstverständlich spricht ein möglicher Interessenkonflikt allein in der Regel nicht gegen die wissenschaftlichen Aussagen eines Manuskriptes.
- Eine **schriftliche Einverständniserklärung** der Patienten für die Teilnahme an einer Studie muss vorliegen.
- Eine **Erklärung über die Einhaltung der Menschen- sowie Tierrechte** bei der Durchführung einer Studie muss vorliegen.
- **Tabellen** müssen mit einem aussagekräftigen Titel versehen und mit arabischen Ziffern nummeriert sein (Tabelle 1, 2, 3 etc.), wobei die Nummerierung in der Reihenfolge ihrer Erwähnung im Text erfolgt. Gegebenenfalls notwendige Erklärungen können in Fußnoten angegeben werden.
- Die **Abbildungen** sollen in druckfähiger Form als jpg-Format mit einer Auflösung von 300 dpi eingereicht werden. Sie werden mit arabischen Ziffern nummeriert (Abbildung 1, 2, 3 etc.), wobei die Nummerierung in der Reihenfolge ihrer Erwähnung im Text erfolgt. Für jede Abbildung wird eine kurze Legende benötigt. Bitte beachten Sie: Es ist Aufgabe des Autors, die Nachdruckerlaubnis für Tabellen und Abbildungen usw. aus anderen Publikationen oder nicht publizierten Quellen zu beschaffen.
- **Rechtschreibung und Abkürzungen** nach Duden, SI und DIN; Art- und Gattungsnamen von Organismen sollen kursiv geschrieben werden. Bei Erstnennung von Organismen sollten diese ausgeschrieben werden, danach soll der Gattungsname mit dem Anfangsbuchstaben abgekürzt werden (z. B. *L. sericata*).

Zitierweise allgemein

Die **zitierten Publikationen** werden numerisch entsprechend der Reihenfolge ihrer ersten Erwähnung im Text aufgelistet und im Text als arabische Ziffern in eckigen Klammern gekennzeichnet (... wurde beobachtet [1]...). Die Referenzen in Abbildungen und Tabellen werden entsprechend ihrer Nennung im Text nummeriert. Alle Referenzen werden am Ende des Artikels in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet. Es darf nur Literatur zitiert werden, die in direktem Zusammenhang mit der Publikation steht. Im Literaturverzeichnis dürfen nur wissenschaftliche Publikationen aufgeführt werden, die bereits veröffentlicht wurden oder zur Veröffentlichung angenommen, aber noch nicht gedruckt wurden (Verweis: im Druck).

Bei sechs oder weniger Autoren/innen werden alle Namen angegeben; bei sieben und mehr Autoren/innen werden nur die ersten drei angegeben und et al. hinzugefügt. Die Autoren garantieren für die Richtigkeit der Literatur, für die korrekte Nennung der Referenzen sowie für die Übereinstimmung der im Text angegebenen Referenzen mit den in der Literaturliste angegebenen Literaturhinweisen.

Zitierweise von Journals

1. Armstrong DG, Lavery LA, Diabetic Foot Study Consortium: Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005; 366 (9498): 1704–1710.

Die Titel der Journals werden nach dem Index Medicus abgekürzt.

Zitierweise von Büchern

1. Washington JA, Barry AL. Dilution test procedures. In: Lennette EH, Spaulding EH, Truant JP, Eds. Manual of Clinical Microbiology, 2nd edn. Washington, DC: American Society for Microbiology 1979; 410–417.

Originalität und Copyright

Mit der Druckfreigabe erhält der Verlag das ausschließliche Nutzungsrecht zur Vervielfältigung und Verbreitung. Jedoch darf der Urheber/der Autor den Artikel nach Ablauf eines Jahres seit Erscheinen für seine eigene Online-Publikation nutzen (§ 38, Abs. 1 Urheberrecht).

Weitere Informationen

Weitere Informationen zu Standards bei der Planung und Veröffentlichung von Studien finden Sie Sie im Netz z. B. unter:

- CONSORT 2010: http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/German_de/CONSORT%20Statement%20German%202011.pdf
- STROBE: https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home
- THE SQUIRE: http://squire-statement.org/index.cfm?fuseaction=Page.ViewPage&PageID=471
- CARE: http://www.care-statement.org/

Haben Sie Fragen?

Wenn Sie Fragen haben, können Sie sich gerne an die Redaktion wenden:

Dr. Barbara Springer
Tel.: +49 (0)611 50593-35
E-Mail: wm@mhp-verlag.de