

## **Kritische Würdigung der S3-Leitlinie der DGfW „Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz“**

### **Einleitung**

Die Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V. (DGfW) hat am 12. Juni 2012 eine S3-Leitlinie zur „Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz“ veröffentlicht.

Die Empfehlungen der Leitlinie wurden auf der Basis wissenschaftlicher Nachweise (Evidenz) und Expertenkonsens erstellt. Dazu wurde als Grundlage graduerter Empfehlung systematisch nur nach randomisierten kontrollierten Studien (randomised controlled trials, RCTs) und systematischen Übersichtsarbeiten (Meta-Analysen) gesucht.

Ziel der Leitlinie ist die Darstellung eines auf Evidenz und Konsens basierenden Behandlungsalgorithmus zur Optimierung der Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Diagnosen periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Diabetes mellitus und chronische venöse Insuffizienz (CVI) für alle an der Wundbehandlung beteiligten Berufsgruppen.

Die Leitlinie bezieht sich somit auf die Lokaltherapie von

- Ulcus cruris arteriosum
- Ulcus cruris venosum
- Ulcus cruris mixtum
- Ulcera im Rahmen des „diabetischen Fußes“

Die Leitlinie bezieht sich nicht auf die Lokaltherapie akuter Wunden. Die Lokaltherapie von Ulcera anderer Genese (Ulcera aufgrund autoimmunologischer vaskulärer Erkrankungen, Tumorerkrankungen, Dekubitalulcera) sind nicht Gegenstand der Leitlinienerstellung. Weiterhin ist die infizierte Wunde nicht im Einschlussbereich der Leitlinie.

## Kritische Würdigung der S3-Leitlinie

### 1.) Methodische Würdigung

#### Zu 6.13. Ziele der Dekontamination (Seiten 125 - 132)

- Generell sollte für jede wertende Aussage der entsprechende Nachweis (d.h. die Literaturstelle) angegeben werden. Diese Forderung ergibt sich schon aus dem Anspruch der Leitlinie und der Betonung der evidenzbasierten Herangehensweise.
- Generell spricht die Leitlinie mehrfach davon, dass infizierte bzw. entzündete Wunden nicht im Einschlussbereich der Leitlinie liegen. Andererseits wird unter den Zielen der Dekontamination auch von der Therapie einer lokalen Entzündung oder lokalen Entzündungsreaktionen der Wunde gesprochen. Grund für diesen Widerspruch scheint zu sein, dass obwohl aufgrund fehlender Evidenz keine Empfehlung zur Verwendung von Antiseptika als Reinigungslösung ausgesprochen wird, über „die Hintertür“ die antimikrobiellen Produkten wieder eingeführt werden, um diese dann zu empfehlen, wenn der Verdacht einer erregerbedingten Entzündung der Wunde besteht.

Ein solcher Ansatz ist mehr als unglücklich, weil widersprüchlich und verwirrend.

Alternativ wird vorgeschlagen, entweder die Leitlinie in Ihrem Anspruch zu erweitern oder antiseptischen Lösungen und Produkten aufgrund der zugeschriebenen fehlenden medizinischen Evidenz eine Empfehlung bei der Lokalthherapie chronischer Wunden bei den Risiken CVI, PAVK und Diabetes generell zu versagen. In diesem Fall wären weitergehende Ausführungen zu den Vor- und Nachteilen der Wirkstoffe überflüssig.

- Die Vergleiche der Wirkstoffe in Tabelle 41 bzw. im Fließtext sind uneinheitlich und sollten sich an einheitlichen Kriterien orientieren, d.h. der „Eiweißfehler“ sollte (wenn erwähnt) für alle Wirkstoffe generell dargestellt und bewertet werden.
- Da nur die wenigsten auf dem Markt erhältlichen Präparate Arzneimittel sind (d.h. octenisept<sup>®</sup>, Serasept<sup>®</sup>, Betaisodona<sup>®</sup>), die Mehrzahl dagegen Medizinprodukte, sollte der Begriff "Arzneimittel" gestrichen werden und "Antiseptika" durch "antimikrobielle Wundspüllösungen und Produkte" ergänzt werden.

### 2.) Inhaltliche Würdigung

#### Zu 6.13. Ziele der Dekontamination (Seiten 125 - 132)

- Vergleiche der Wirkstoffe in Tabelle 41

Bei Octenidin besteht ein Widerspruch in der Tabelle: Einerseits wird ein *geringer* Eiweißfehler unter den Pro-Argumenten aufgeführt. Andererseits die Inaktivierung durch

Eiweiß unter den Contra-Argumenten. Octenidin besitzt praktisch keinen relevanten Eiweißfehler!

- Bei Polihexanid ist der langsamere Wirkungseintritt im Vergleich zu Octenidin zu ergänzen (Literatur: Koburger et al. 2010)<sup>1</sup>.
- Die dargestellte Kausalität der beobachteten Nebenwirkungen bei Fehlanwendung von octenisept<sup>®</sup> und der Indikation zur zeitlich begrenzten bzw. adjuvanten Wundbehandlung (Seite 128) des Arzneimittels ist falsch:

Die Indikation von octenisept<sup>®</sup> besteht bereits seit Zulassung des Präparates im Jahre 1995. Erste Nebenwirkungen durch Fehlanwendungen traten erst im Jahr 2004 auf!

Ein vergleichbarer Zulassungstext für die Indikation besteht im übrigen auch für Serasept<sup>®</sup> (PHX).

- Bezüglich der Aussagen in der Leitlinie zur fraglichen Zyto- und Gewebetoxizität von octenisept<sup>®</sup> seien folgende Richtigstellungen erlaubt:
  - Eine randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studie (Vanscheidt et al. 2012)<sup>2</sup>, welche damit die Eingangskriterien in die Leitlinie erfüllt, wurde nicht berücksichtigt. Ziel der Studie war unter anderem die Bewertung der Toxizität des Arzneimittels octenisept<sup>®</sup> im Vergleich zu Placebo (Ringer Lösung) im Rahmen einer klinischen Studie. 126 Patienten mit chronisch venösen Ulcera wurden entweder mit octenisept<sup>®</sup> oder Placebo über einen Zeitraum von maximal 12 Wochen behandelt. Im Ergebnis zeigten die mit octenisept<sup>®</sup> behandelten Patienten weniger Nebenwirkungen als die Placebogruppe. Weiterhin war die Wundheilung in der mit octenisept<sup>®</sup> behandelten Studienpopulation nicht beeinträchtigt.

Vermutlich lag der Veröffentlichungstermin der Publikation nach Abschluss der Recherche im Rahmen der Leitlinie. Wir gehen davon aus, dass bei künftigen Überarbeitungen der Leitlinie diese klinische Studie berücksichtigt wird.

  - Auf Seite 128 werden Quellen herangezogen, die für Octenidin eine schlechtere Gewebeverträglichkeit im Vergleich zu Polihexanid belegen sollen. Bei der einen Quelle handelt es sich um den Rote-Hand-Brief von 2009, in dem auf Nebenwirkungen aufgrund von Fehlanwendungen von octenisept<sup>®</sup> hingewiesen wird.

<sup>1</sup> Koburger et al., Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate, J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1712–1719

<sup>2</sup> Vanscheidt et al., Effectiveness and tissue compatibility of a 12-week treatment of chronic venous leg ulcers with an octenidine based antiseptic – a randomized, double-blind controlled study, International Wound Journal 2012 Jun;9(3):316-23.

In diesem Dokument gibt es keinen Bezug zu Polihexanid und daher ist diese Quelle aus unserer Sicht als Beleg für die Argumentation der Leitlinie nicht geeignet. Die zweite genannte Quelle (Kramer und Müller 2007) erläutert (im Gegensatz zur in der Leitlinie enthaltenen Interpretation), dass Octenidin deutlich *weniger* gewebsschädigend ist, als in früheren Untersuchungen ermittelt wurde. Dabei wird auch die Diskrepanz zwischen *In-vitro*-Daten und tierexperimentellen bzw. klinischen Ergebnissen erklärt.

- Eine vergleichende Untersuchung verschiedener Antiseptika zum sogenannten Biokompatibilitätsindex (BI) (Müller et al. 2008)<sup>3</sup> wurde nicht berücksichtigt. Der BI ist ein theoretischer Wert zum Vergleich der klinischen Verträglichkeit verschiedener Antiseptika unter gleichen Versuchsbedingungen. Ein BI größer 1 bedeutet, dass die Wirksamkeit die Zytotoxizität übertrifft. PVP-Iod hat einen BI kleiner 1. Der vergleichenden Untersuchung aus dem Jahr 2008 zum BI ist zu entnehmen, dass der Wert von Octenidin höher und damit deutlich besser ist, als der Wert für PVP-Iod.

Dies relativiert die in der Leitlinie getroffene Aussagen zur fraglichen Zyto- und Gewebetoxizität von octenisept<sup>®</sup>. Wir gehen davon aus, dass bei künftigen Überarbeitungen der Leitlinie diese Studie berücksichtigt wird.

Dr. Jörg Siebert / Dr. Michael Braun / Dr. Nicole Steinhorst

10.07.2012

Schülke & Mayr GmbH

Medical Affairs / Corporate Planning

---

<sup>3</sup> Müller et al., Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity, Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) 61, 1281-1287