

Verträglichkeit von Octenisept bei der antiseptischen Wundbehandlung

Die lokale Anwendung von Antibiotika ist heute als kritisch anzusehen, weil diese sowohl Resistenzen bei Infektionserregern induzieren können als auch ein kontaktallergenes Potenzial aufweisen. Darüberhinaus üben mit Ausnahme von Bacitracin fast alle Antibiotika einen hemmenden Effekt auf die Wundgranulation aus (Niedner 1996).

In einer ersten Ausgabe der Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik (Kramer et al. 2004) werden deshalb lokale Antibiotika, aber auch Chlorhexidin und verschiedene Farbstoffe etc. als entbehrlich bzw. obsolet für die Wundbehandlung angesehen.

So werden im Rahmen der unterstützenden Wundbehandlung bei kontaminierten, kolonisierten und infizierten bzw. superinfizierten Wunden neben dem sorgfältigen Débridement bzw. einer wirksamen Wundreinigung zunehmend auch lokale Antiseptika in Erwägung gezogen.

Zur Behandlung von akuten und chronischen Wunden werden in der erwähnten Konsensusempfehlung einzig und allein die drei Wirkstoffe Polihexanid, Octenidin und PVP-Iod als geeignet (wirksam und verträglich) angesehen.

Voraussetzung einer erfolgreichen Anwendung von lokalen Wundantiseptika ist neben einer ausreichenden antimikrobiellen Wirksamkeit insbesondere die Forderung, dass sie die Granulation und nachfolgende Epithelisierung und damit die Wundheilung nicht negativ beeinflussen.

Zytotoxizität und Hemmung der Wundheilung

Alle antiseptisch bzw. antimikrobiell wirkenden Stoffe besitzen naturgemäß eine mehr oder weniger ausgeprägte zytotoxische Wirksamkeit, die sich in-vitro in Zell- und Gewebekulturen nachweisen lässt (Kramer et al. 1993, 1996). So aussagekräftig solche in-vitro Ergebnisse im einzelnen sein mögen, die entscheidende Frage ist aber die nach der Relevanz und der Übertragbarkeit dieser Befunde auf die Praxis (Niedner 1996). Darüberhinaus sind die herangezogenen Methoden häufig nur unzureichend validiert, als dass Sie verlässliche Ergebnisse für die Praxis liefern könnten.

Eine abschließende Bewertung der Übertragbarkeit der in vitro Ergebnisse auf den Menschen muss deshalb dem klinischen Versuch am Menschen und den vielfältigen Erfahrungen mit dem Präparat in der Praxis vorbehalten bleiben.

Octenisept ist seit dem Jahre 1995 für die unterstützende Wundbehandlung zugelassen. Es zeichnet sich neben seiner guten Wirksamkeit durch eine sehr gute lokale Verträglichkeit aus.

Wie Polihexanid und PVP-Iod weist auch Octenidin bzw. Octenisept (0,1 % Octenidin, 2 % Phenoxyethanol) eine nachweisbare Zytotoxizität in vitro auf.

DocIdent 010601KH1638

Bei weiterführenden Zellkulturtests konnte allerdings gezeigt werden, dass Octenidin mit Zellen bzw. Proteinen starke Wechselwirkungen eingeht und Komplexe bildet, die unter Erhalt der antimikrobiellen Wirksamkeit eine stark reduzierte Cytotoxizität aufweisen (Kramer et al. 2006). Das ist eine ungewöhnliche, bisher nicht beschriebene Wechselwirkung eines Antiseptikums mit Zell-, Gewebe- bzw. Matrixbestandteilen.

Diese Eigenschaft wirkt sich in vivo günstig auf die Verträglichkeit aus, weil nur die oberste Zellschicht mit dem Wirkstoff exponiert wird und dieser aus den gebildeten Komplexen in geringen nicht zytotoxischen Konzentration wieder in die Umgebung abgegeben wird und damit weiter bioverfügbar bleibt. Zugleich ist denkbar, dass durch die „Wundversiegelung“ die nachfolgende bakterielle Kolonisation unterbunden wird.

Dieses Phänomen liefert eine plausible Erklärung für die Diskrepanz zwischen den bisherigen in vitro-Befunden in Zell- und Gewebekultur, die mit Octenisept® erhalten wurden, und den günstigen präklinischen sowie klinischen Beobachtungen.

So wird diese gute Verträglichkeit bereits in einer präklinischen Untersuchung an einem Tiermodell zur Beeinflussung der Wundheilung deutlich (Kramer et al. 2004). Im verwendeten Tiermodell wurden künstliche, standardisierte Wunden von weiblichen Ferkeln über insgesamt 28 Tage täglich mit u.a. Octenisept und Ringer-Lösung behandelt. Die Wunden wurden in regelmäßigen Abständen großemäßig (planimetrisch) vermessen und zusätzlich histopathologisch auf Veränderungen durch die Antiseptika-Gabe untersucht. Im Ergebnis kam es in der Octenisept-Gruppe in den ersten 18 Tagen zu einer geringeren Wundkontraktion als bei Ringer-Lösung. Ein Unterschied im Wundverschluss zwischen Ringer-Lösung und Octenisept (28,3 Tage) war jedoch nicht zu erkennen. So war ein Unterschied in der Wundgröße im Vergleich zu Ringer-Lösung zum Ende der Beobachtungszeit nicht mehr vorhanden. Unabhängig von der Behandlung kam es über den gesamten Beobachtungszeitraum in keinem Fall zu histologischen Veränderungen. Aus den Ergebnissen lässt sich der Schluss ziehen, dass Octenisept eine vergleichbar gute lokale Gewebeverträglichkeit wie Ringer-Lösung aufweist.

Diese Befunde werden gestützt durch Ergebnisse von Untersuchungen zur Behandlung von chronischen Wunden (Dubois et al. 1989, Vanscheidt et al. 2005). Bei Vanscheidt et al. (2005) wurden chronische Ulcera von 43 Patienten täglich über 4 Wochen im Vergleich zu Ringer-Lösung mit Octenisept behandelt. Es kam unter Octenisept zu einer Minderung der Infektionszeichen sowie zu einer signifikanten Verbesserung der Granulation. Eine negative Beeinflussung der Wundheilung wurde nicht beobachtet.

Auch auf Verbrennungswunden wurde die problemlose Anwendung dokumentiert (Menke et al. 2001). In einer prospektiven Untersuchung kam Octenisept bei 20 Patienten mit Verbrennungen 2. und 3. Grades von 20 - 50 % der Körperoberfläche großflächig im Rahmen der offenen Wundbehandlung zur Anwendung. Dabei standen die lokale und systemische Verträglichkeit im Vordergrund. Im Median kamen 1450 ml Octenisept über 8 Tage zum Einsatz. Bei keinem Patienten traten nach Anwendung mit dem Präparat lokale Unverträglichkeitsreaktionen auf. Auch relevante systemische Nebenwirkungen wurden während des Untersuchungszeitraumes nicht beobachtet.

DocIdent 010601KH1638

Zum Vergleich der Verträglichkeit von Wundantiseptika wurde der sogenannte Biokompatibilitätsindex (BI) eingeführt (Kramer et al. 2006). Der BI ergibt sich aus dem unter gleichen Versuchsbedingungen ermittelten Quotienten der IC₅₀ im Zytotoxizitätstest in vitro und der Konzentration, die im quantitativen Suspensionstest gegenüber Testbakterien mindestens eine 3 Ig-Reduktion ergibt. Hierbei schneidet Octenidin am günstigsten ab, d.h. unter Zugrundelegung des BI ist Octenidin z.B. Polihexanid an therapeutischen Breite überlegen, weil die Wirksamkeit von Octenidin deutlich höher ist, ohne dass die Zytotoxizität in gleichem Ausmaß vorhanden ist.

Ergänzende Untersuchungen zur Wundverträglichkeit

Weitere ergänzende Untersuchungen dokumentieren die gute Verträglichkeit von Octenisept.

So spielt die Mikrozirkulation in der Wundheilung eine entscheidende Rolle. Antiseptika stehen im Verdacht, die Mikrozirkulation, insbesondere der Haut, negativ zu beeinflussen. Am Mäuseohr wurde der Einfluss einer lokalen Applikation auf die Mikrozirkulation untersucht (Sedigh Salakdeh et al. 2002). Die stärkste Arteriolenverengung wurde erwartungsgemäß durch Ethanol und ein Alkohol-basiertes Hautantiseptikum ausgelöst. Antiseptika auf Basis von Octenidin bzw. Polihexanid induzierten eine signifikante Erweiterung. Die funktionelle Kapillardichte und die Erythrocytenfließgeschwindigkeit wurden durch die Alkohole und ebenso durch Polihexanid signifikant reduziert, dagegen durch Octenidin nicht beeinflusst bzw. die Fließgeschwindigkeit war nach 10 min leicht erhöht. Durch die Alkohole und Polihexanid wurde die Leukozyten- Endothel-Interaktion signifikant verstärkt, während sie bei Octenidin und der Kontrolle (Kochsalzlösung) unbeeinflusst blieb. Außer Octenidin verursachten alle Antiseptika ein signifikantes Leakage für FITC-Dextran. Fazit: Die Alkohole beeinflussten die Mikrozirkulation am aggressivsten. Durch Octenidin wurden keine negativen Effekte induziert.

Auch wichtige, die Wundheilung steuernde Cytokine werden durch Octenisept nicht negativ beeinflusst. So war in vitro in einem Vollblutmodell ohne und mit LPS-Gabe keine Stimulation von TNF- α nachweisbar. Ferner war ohne LPS-Zugabe keine Freisetzung des Wachstumsfaktors PDGF-AB, dagegen mit LPS-Zugabe dosisabhängig eine Stimulierung nachweisbar (Menke et al 2001).

Systemische Toxizität

Eine wichtige Frage, insbesondere bei der großflächigen Anwendung, stellt die der möglichen Resorption der eingesetzten Wirkstoffe dar. Für Octenidin ist nach präklinischen Versuchen zur oralen und dermalen Aufnahme, klinischen Versuchen zur Resorption über Wunden sowie Plazentastudien (in vitro) davon auszugehen, dass der Wirkstoff nicht resorbiert wird und damit systemisch nicht zur Verfügung steht. Im Gegensatz zu Octenidin wird Phenoxyethanol dermal gut resorbiert und nach Oxidation renal als Phenoxyessigsäure ausgeschieden. Die systemische Toxizität von Phenoxyethanol ist gering. Deshalb wurde diese Substanz auch bis zu einer Konzentration von 1 % zur Kosmetikkonservierung zugelassen. Dabei wird von einer langfristigen, chronischen Anwendung ausgegangen. Die

DocIdent 010601KH1638

mögliche Resorption von Phenoxyethanol kann deshalb im gewählten Konzentrationsbereich sowie bei wiederholter, zeitlich befristeter Anwendung als unbedenklich gelten.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Octenisept nach allen vorliegenden Daten die Wundheilung selbst nicht negativ beeinflusst. Aufgrund seines breiten Wirkungsspektrums, seiner wenigen Anwendungseinschränkungen im Vergleich zu PVP-Iod, seiner objektiven und subjektiven Verträglichkeit sowie seiner Farblosigkeit stellt Octenisept sowohl bei akuten als auch chronischen Wunden einen nützlichen Baustein im Rahmen der lokalen antiseptischen Wundversorgung dar.

Literatur

- Dubois et al. (1989): Klinische Studie zur Beurteilung der lokalen und systemischen Verträglichkeit des Antiseptikums „Phisosept“ der Sterling Winthrop Laboratorien. Rapport PH 87005 CPCAD.
- Kramer, A., Adrian, V. (1996): Lokale Antiinfektiva als Alternative zu systemischen Antiinfektiva mit Ergebnissen zur Gewebeverträglichkeit im Explantationstest als einem weiterentwickelten in-vitro-Prüfmodell. In: Topische Infektionstherapie und Prophylaxe. Aktueller Stellenwert von PVP-Iod, S. 19 - 23. G. Hierholzer et al (eds.), Thieme 1996.
- Kramer, A., V. Adrian, C. Adam (1993): Vergleich der Toxizität von Lavasept und ausgewählten Antiseptika. Hyg. Med. 18: 9-16.
- Kramer, Roth, Müller, Rudolph und Klöcker (2004): Influence of the Antiseptic Agents Polyhexanide and Octenidine on FL cells and on Healing of Experimental Superficial Aseptic Wounds in Piglets” in Skin Pharmacol. Physiol. 17: 141-46.
- Kramer, A. et al. (2004) : Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik. ZfW 03/04: 110-120.
- Kramer A, Müller G, Assadian O (2006). Indikationen und Wirkstoffauswahl zur antiseptischen Therapie sekundär heilender Wunden. GMS Krankenhaushyg Interdiszip 2006; 1(1):Doc32 (20060830).
- Menke, H. et al. (2001): Ein neues lokales Antiseptikum zur Oberflächenbehandlung bei Schwerstverbrannten. Akt. Traumatol. 31: 211-15.
- Niedner, R. (1996): Zytotoxizität und Allergisierungsproblematik häufig eingesetzter antiinfektiver Lokaltherapeutika. In: Topische Infektionstherapie und Prophylaxe: Aktueller Stellenwert von PVP-Iod., S. 25-27. G. Hierholzer et al. (eds.), Thieme Verlag.
- Niedner, R., E. Schöpf (1986): Inhibition of wound healing by antiseptics. Br. J. Dermatol. 115, Suppl. 31: 41-44.

DocIdent 010601KH1638

- Sedigh Salakdeh M., S. Langer, O. Goertz, F.W. Peter, I. Schmitz, H. U. Steinau und H. H. Homann (2002): Die topische Applikation von Antiseptika beeinflusst die Mikrozirkulation der gesunden Haut- eine intravitalmikroskopische Untersuchung an haarlosen Mäusen. 33. Jahrestagung der Vereinigung der Deutschen Plastischen Chirurgen, Heidelberg 2002
- Vanscheidt W, Ba□r M, May TW, Siebert J. (2005): Beeinflussung der Wundheilung bei chronischen Beinulzera durch ein lokales Octenidin-dihydrochloridhaltiges Wundantiseptikum. Hyg Med 30 (5): 153-158.

Dr. Jörg Siebert
Ltg. Sci. & Reg. Affairs
Schülke & Mayr GmbH

27.12.2006

DocIdent 010601KH1638