

WUND MANAGEMENT

Sonderdruck

A. Kramer, T. Eberlein, O. Assadian*

**Erwiderung zum Beitrag „Polihexanid
– Rechtsaspekte einer Risikoeinschätzung“[#]**

(WundManagement 2017; 1: 32–38)

[#] Erschienen in: Wund Management 2016; 10(6):328–29 [34]
als Nachdruck aus der Zeitschrift Rechtsdepesche im
Gesundheitswesen 2015; 12(3).

Offizielles Mitteilungsorgan
Initiative Chronische Wunden e. V. (ICW e. V.)
Österreichische Gesellschaft für Wundbehandlung (AWA)
Schweizerische Gesellschaft für Wundbehandlung (SAfW)
Wundnetz Kiel e. V.
Wundverbund Südwest e. V.
Wundzentrum Hamburg e. V.
Wundzentrum Nord e. V.

mhp
Verlag GmbH

Erwiderung zum Beitrag „Polihexanid – Rechtsaspekte einer Risikoeinschätzung“ von Volker Großkopf und Michael Schanz*

A. Kramer*, T. Eberlein, O. Assadian

SCHLÜSSELWÖRTER

Polihexanid, Kanzerogenität, Nutzen-Risiko-Bewertung

KEYWORDDS

Polihexanide, carcinogenicity, benefit-risk assessment

| Einleitung

Der Beitrag von Großkopf und Schanz „Polihexanid – Rechtsaspekte einer Risikoeinschätzung“ wurde erstmals 2015 in der Rechtsdepesche [33] veröffentlicht. Bereits nach dieser Erstveröffentlichung haben Kramer und Assadian (2015) zu diesem Beitrag sachlich-kritisch Stellung genommen [54]. Aus diesem Grund ist es nicht nachvollziehbar, warum der identische Beitrag von Großkopf und Schanz einen Nachdruck erfahren hat [34], ohne dass auf die Argumentation von Kramer und Assadian [54] eingegangen wurde.

Da uns Anfragen verunsicherter Leser nach dem erneuten Erscheinen des Beitrags von Großkopf und Schanz in der Zeitschrift Wundmanagement erreicht haben,

Prof. Dr. med. Axel Kramer

Institut für Hygiene und Umweltmedizin,
Vizepräsident der Österreichischen
Gesellschaft für Krankenhaushygiene
(ÖGKH), Universität Greifswald
Walther-Rathenau-Str. 49a
17489 Greifswald
E-Mail: kramer@uni-greifswald.de

Dr. med. Thomas Eberlein

College of Medicine and Medical Science,
Arabian Gulf University, Manama, Kingdom
of Bahrain

Prof. Dr. med. Ojan Assadian

Österreichische Gesellschaft für Krankenhaushygiene (ÖGKH)

hielten wir es erforderlich, diesen erneut zu kommentieren und, anknüpfend an die Stellungnahme aus dem Jahr 2015, in der Zwischenzeit erschienene Veröffentlichungen zum Wirkstoff Polihexanid (PHMB) auszuwerten, um dem aktuellen Wissensstand Rechnung zu tragen.

| Problemstellung

Im Jahr 2013 erfolgte die gefahrstoffrechtliche Einstufung des Rohstoffs PHMB im Rahmen der Europäischen Chemikaliengesetzgebung in Kategorie 2 „kann vermutlich Krebs erzeugen“. Produkte, die mehr als 1 % PHMB enthalten, müssen danach als Karzinogen Klasse 2 gekennzeichnet werden. Ausdrücklich ausgenommen von dieser Kennzeichnungspflicht sind Medizinprodukte und Arzneimittel mit Gehalt von PHMB, die invasiv oder auf der Körperoberfläche z. B. zur Wundspülung oder als Wundaufgabe verwendet werden. 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.

Großkopf und Schanz stellen in ihrem Beitrag [34] die Frage, ob PHMB auf Grund der Einstufung in Kategorie 2 nicht durch einen gleich wirksamen, aber unbedenklichen Wirkstoff ersetzt werden sollte. Dabei wurde übersehen, dass die Einstufung in Kategorie 2 eine vermutliche

Kanzerogenität, nicht jedoch eine sichere Kanzerogenität impliziert. Ebenso bleibt die Frage nach einer geeigneten Alternative offen. Als Fazit gelangen Großkopf und Schanz zu der Schlussfolgerung, dass der Einsatz von PHMB unzulässig sei, wenn die Nutzen-Risiko-Bewertung zuungunsten von PHMB ausfallen sollte. Die Autoren verabsäumten es jedoch, eine solche von Ihnen geforderte Nutzen-Risiko-Bewertung zu liefern.

Die Rechtsauffassung in Bezug auf die Ablösung durch eine geeignete Alternative ist vom Grundsatz her dann zutreffend, wenn die Nutzen-Risiko-Bewertung tatsächlich zuungunsten von PHMB ausfallen sollte. Es wird jedoch für den Leser der Ansicht erweckt, als sei der Einsatz von PHMB aus medizinischer Sicht grundsätzlich fragwürdig. Deshalb kann nur eine wissenschaftlich begründete Nutzen-Risiko-Bewertung dieses Wirkstoffs die Frage beantworten, ob die Notwendigkeit für einen Ersatz besteht oder nicht gegeben ist.

Unabhängig davon muss analysiert werden, inwieweit die Einstufung durch die Europäische Chemikalien Agentur (ECHA) wissenschaftlich nachvollziehbar ist. Denn nur auf dieser Basis sind die Rechtsaspekte der Risikoeinstufung auch von ethischer Relevanz.

| Schlussfolgerungen aus der chemischen Struktur von PHMB in Bezug auf die Nutzen-Risiko-Analyse

PHMB entspricht in seiner chemischen Grundstruktur dem Chlorhexidin (CHX)-Molekül mit dem entscheidenden Unterschied, dass an den endständigen

* Erschienen in: Wund Management 2016; 10(6):328–29 [34] als Nachdruck aus der Zeitschrift Rechtsdepesche im Gesundheitswesen 2015; 12(3).

C-Atomen jeweils 4-Chloranilin (CA) substituiert ist. Nach antiseptischer Mundhöhlenspülung mit CHX war p-Chloroanilin (CA) bis zu 30 min nach der Anwendung im Speichel nachweisbar [5]. Da CA ein bekanntes Humankarzinogen ist, dürfte die Freisetzung von CA aus CHX die Ursache dafür sein, dass CHX in einigen Tests mutagen wirkt [2,69,83] und tierexperimentell nach 14-tägiger Anwendung in der Mundhöhle präkanzeröse Veränderungen der Mundschleimhaut induziert wurden [82]. Dagegen gibt es bei PHMB keinen Anhaltspunkt dafür, dass es mutagen wirkt oder präkanzeröse Veränderungen induziert werden [38]. Das dürfte darin begründet sein, dass die CA-Struktur nicht im PHMB-Molekül enthalten ist.

| Schlussfolgerungen aus dem Wirkungsmechanismus von PHMB in Bezug auf die Nutzen-Risiko-Analyse

PHMB reagiert vorwiegend mit negativ geladenen Phospholipiden, dem Hauptbestandteil der Membran Gram-negativer und Gram-positiver Bakterien, und mit Lipopolysacchariden in der Outer Membrane Gram-negativer Bakterien, ferner mit Teichonsäuren in der Zellmembran Gram-positiver Bakterien und mit Peptidoglycan-Bestandteilen der Zellwand und der Membranproteine. Im Unterschied dazu ist die Bindung an die neutralen Lipopolysaccharide der Zellwand humaner Zellen weniger ausgeprägt, womit die selektive antiseptische Wirkung erklärt wird [42,43,60].

Diese selektive Wirkung ist die Ursache für den günstigen Biokompatibilitätsindex, der deutlich über dem Wert von 1 liegt, was nur noch für Octenidindihydrochlorid (OCT) nachgewiesen wurde [66]. Auf Grund des selektiven Wirkungsmechanismus von PHMB werden in Ko-Kultur von Keratinozyten und *S. aureus* die Bakterien abgetötet, während die Keratinozyten überlebten [86]. Dieses Phänomen ist nur noch für den antiseptischen Wirkstoff Natriumphychlorit nachgewiesen [16].

Der komplexe Wirkungsmechanismus von PHMB macht eine Resistenzentwicklung der Zielorganismen unwahrscheinlich, da die negative Oberflächenladung für die Gesamtheit der Lebensprozesse von Bakterien, Hefen und Pilzen essentiell und

ihre Blockierung irreversibel ist. Ebenso ist die Fragmentierung der Zellmembran irreversibel. In Übereinstimmung hierzu ist in den mehr als 60 Jahren der Anwendung von PHMB keine Resistenzentwicklung beobachtet worden. Im Gegensatz dazu ist bei mikrobiostatisch wirksamen Wirkstoffen eine Resistenzentwicklung einschließlich Kreuzresistenz zu Antibiotika beschrieben. Das betrifft z.B. CHX [15,71], Triclosan [11,13,14,25] und Silberionen freisetzende Antiseptika [81]. Deshalb ist eine breite Anwendung dieser Wirkstoffe kritisch einzuschätzen. Folgerichtig ist PHMB für den Einsatz gegen die zunehmende Zahl Antibiotika-resistenter Erreger ebenso wie Hypochlorit [52] und OCT [40] prädestiniert.

| Antiseptische Wirksamkeit von PHMB in Bezug auf die Nutzen-Risiko-Analyse

Das Wirkungsspektrum umfasst alle vegetativen Erreger einschließlich solche mit erworbener Resistenz bei einer Einwirkungszeit von 1–20 min im quantitativen Suspensionstest [3,63]. Als Besonderheit werden intrazellulär befindliche Erreger wie MRSA, *E. coli*, *S. enterica serovar Typhimurium*, *M. smegmatis*, Akanthamoeben und Neisserien abgetötet [12,47,60]. Innerhalb von Keratinozyten werden MRSA durch direkte Interaktion mit PHMB abgetötet [47]. Eine intrazelluläre Wirkung ist unter den antiseptischen Wirkstoffen nur noch für Iodophore und bestimmte, speziell rezeptierte und zusammengesetzte Peroxid- und Carbonsäure-Wirkstoffgemischen relevant [89].

PHMB ist ohne und mit organischer Belastung (Bioburden) bei gleicher Einwirkungszeit wirksamer als CHX, bei hoher Blutbelastung auch wirksamer als Iodophore. Im Unterschied zu Iodophoren und Hypochlorit ist PHMB remanent wirksam. Im Prüfkörpertest ist PHMB OCT an antiseptischer Wirksamkeit gleichwertig, bei Blutbelastung und Prüfung gegen *P. aeruginosa* aber in 3 h anstatt wie OCT in 10 h wirksam [77].

Mikroorganismen in Biofilmen werden sowohl in vitro [39] als auch in einem 3 D-Hautmodell [20] und auf Wunden/Schwein [70] eliminiert.

| Weitere für die Wundantiseptik relevante Wirkungen in Bezug auf die Nutzen-Risiko-Analyse

In vitro werden durch PHMB Fibrinplaques signifikant reduziert [80]. Ebenso wird die Bildung von Superoxid- und Peroxynitradikalen gehemmt [85]. Diese für die Wundheilung wichtigen Eigenschaften sind bisher nicht für andere antiseptische Wirkstoffe bekannt.

Die Kapillardichte wird beim *M. cremaster/Ratte* sowohl bei Einwirkung von PHMB als auch von OCT erhöht, während der Durchmesser von Arteriolen nur bei Einwirkung von PHMB erhöht wird [32]. Ebenso wird die Mikrozirkulation der Haut durch PHMB erhöht, obwohl die funktionelle Kapillardichte und die Erythrozyten-Fließgeschwindigkeit signifikant reduziert wurden [61]. Diese Wirkungen dürften wesentlich für die nachgewiesene Wundheilungsförderung durch PHMB sein, die nur noch für wenige weitere Wirkstoffe gesichert ist (Tab. 1).

| Einfluss auf die Wundheilung in Bezug auf die Nutzen-Risiko-Analyse

Bisher ist nur für PHMB die Förderung der Proliferation von Fibroblasten und Keratinozyten nachgewiesen (Tab. 1 [87]). Dies ist eine wichtige und im Rahmen der Wundheilung wesentliche Eigenschaft, die bei der Anwendung auf der Wunde einen klinischen Nutzen darstellen kann. Dieser Aspekt wird später wieder bei der Betrachtung möglicher Risiken von PHMB bei anderen Indikationen in anderen anatomischen Regionen relevant (siehe Abschnitt 9 zu Horner [37]).

In Übereinstimmung dazu wurde die Wundheilung in einem in vitro Wundmodell gefördert [72], ebenso bei experimentellen Wunden des Schweins; bei paralleler Testung führte OCT zu keiner Förderung der Wundheilung im Sinne einer Fibroblastenproliferation [40]. Auch bei Meerschweinchen und Ratten wird die Wundheilung durch PHMB, vermutlich auch aufgrund einer Fibroblastenproliferation, beschleunigt [9,46]. Offensichtlich sind die Ursachen der Wundheilungsförderung durch PHMB multifaktoriell, wobei neben der Fibroblastenproliferation auch die durch PHMB inhibierte Elastase

von *P. aeruginosa*, die zur Degradation von Proteinen der Wundflüssigkeit und des Hautgewebes führt [79], von Einfluss sein dürfte.

I Lokale Verträglichkeit und Toxizität in Bezug auf die Nutzen-Risiko-Analyse

Für die akute Toxizität ergibt sich die Einstufung „praktisch nicht toxisch“, basierend auf der oralen Toxizität von 5 g/kg bei der Ratte. Vom Kaninchenauge werden > 25 % Wirkstoffkonzentration toleriert, von der Nasenschleimhaut 0,02 % [38].

In vitro ist PHMB Iodophoren an Gewebeverträglichkeit mit Ausnahme von Knorpelgewebe deutlich überlegen [53,67]. Im HET-CAM unterscheidet sich die Reizwirkung nicht von antibiotischen Augentropfen [57] und von Hypochlorit, während die Reizwirkung von OCT, CHX und Flammazine höher bis deutlich höher ist (Qasim A, Kramer A, Assadian O, Harnoss J. Screening of selected wound antiseptics for compatibility in the HET-CAM. In prep.).

Klinisch bestätigte sich die Verträglichkeit von PHMB an Wunden und Schleimhäuten [4]. Selbst im Vergleich zu Ringer-Lösung war PHMB an Verträglichkeit überlegen [78]. Auf Mesh-graft stimulierte PHMB die Reepithelisation, während PVP-Iod und Silbernitrat tiefe Nekrosen und Fibrinbeläge induzierten [21,58]. Nach zuvor erfolgloser Spalthautnetztransplantation bei Vorbehandlung mit PVP-Iod bzw. Silbernitrat kam es bei Vor- und Nachbehandlung mit PHMB innerhalb von 2 Monaten zu kompletter Reepithelisierung. Damit ist PHMB histologisch und klinisch PVP-Iod und Silbernitrat zur Vor- und Nachbehandlung von Defektdeckungen mit Spalthautnetztransplantaten überlegen [21]. Bei täglicher Applikation eines PHMB Wundgels auf Skin graft war die Neoeithelisation nach 7 d abgeschlossen, ohne dass eine postoperative Wundinfektion (surgical site infection, SSI) zu verzeichnen war [48].

PHMB wird im Unterschied zu Iodophoren, Triclosan und OCT weder dermal und noch aus Wunden bis zur Nachweisgrenze von 10 µm resorbiert [38]. Demzufolge sind für PHMB bei Anwendung auf Haut und Wunden keine resorptiv-toxischen Wirkungen einschließlich Mutagenität und Teratogenität nachgewiesen.

Letzteres trifft in gleicher Weise für Hypochlorit und OCT zu, während für Iodophore die Resorption aufgrund einer möglichen Schilddrüsengefährdung relevant ist [6]. Auch bezüglich der chronischen Toxizität ist PHMB unbedenklich. Der NOEL beträgt bei oraler Applikation 200 mg/kg KM/d. Die orale Gabe von 100 mg/kg KM/d wurde über zwei Jahre ohne Nebenwirkungen toleriert. Selbst bei oraler Gabe von 8 mg/kg KM/d gibt es keine Hinweise auf eine mutagene, teratogene oder embryotoxische Wirkung [38].

I Bewertung des karzinogenen Risikos in Bezug auf die Nutzen-Risiko-Analyse

Die Vermutung einer möglichen Kanzerogenität von PHMB beruht auf zwei tierexperimentellen Studien [37,65]. Die humanmedizinische, aber auch veterinärmedizinische Relevanz dieser Befunde ist aus zwei Gründen anzuzweifeln. Bei beiden Verfütterungsstudien wurden extrem hohe PHMB Konzentrationen verabreicht, die weit über dem NO(A)EL (no-observed-(adverse-) effect level) von 400 ppm für die Ratte bzw. 600 ppm für die Maus lagen [1,74]. Bei 4000 ppm wurde bei der Ratte ein signifikanter Trend der Zunahme von Hämangiosarkomen beobachtet, d.h. nach 103 Wochen Verfütterung von täglich 162,3 mg/kg KM wurden insgesamt 3 Hämangiosarkome in der Leber der getöteten Tieren nachgewiesen [37]. Ferner wurde ein Karzinom befundet.

Bei der Verfütterung von 0, 400, 1200 und 4000 ppm PHMB an Mäusen über 2 Jahre war die Überlebensrate männlicher Mäuse in allen Verfütterungsdosisgruppen identisch, bei weiblichen Mäusen war lediglich die Überlebensrate in der Gruppe 4000 ppm um 12% geringer als in den anderen Verfütterungsgruppen. Bei Verfütterung von 4000 ppm PHMB (äquivalent 715 mg PHMB/kg KG/d männliche Mäuse bzw. 855 mg PHMB/Kg KG/d weibliche Mäuse) war als einziger wesentlicher klinischer Unterschied eine gesteigerte Inzidenz von Schwellungen am Anus und Analprolaps zu beobachten. In einem männlichen Tier in der Gruppe 4000 ppm PHMB wurde ein Adenokarzinom festgestellt, was der Autor [65] auf die chronische Entzündung des Kolons zurückführte. Ähnlich wie bei Horner [37] wurde do-

sisabhängig eine steigende Inzidenz an Hämangiosarkomen der Leber beobachtet (0 ppm PHMB: 4/110 Mäusen; 400 ppm: 2/110; 1200 ppm: 11/110; 4000 ppm: 33/110).

Die Ergebnisse beider Studien sind unter Betrachtung der nachgewiesenen Fähigkeit der Fibroblastenproliferation nicht verwunderlich und indirekt abgeleitet erklärbar. Die an der Wunde gewünschte Zellproliferation kann dadurch bei untypischer systemischer Exposition somit an der Leber und im Kolon zu einem Nachteil werden, was jedoch bei adäquater klinischer Indikation aufgrund des Fehlens einer Resorption von Wunden und Schleimhäuten nicht eintreten kann. Dementsprechend waren bei Fütterung im Bereich des NO(A)EL keine Auffälligkeiten feststellbar.

Der zweite Grund ist, dass für PHMB keine Gentoxizität nachgewiesen worden ist [75]. Daher bleibt für eine karzinogene Wirkung nur die Erklärung einer epigenetischen, d.h. nicht genotoxischen, Veränderung, der DNA übrig. Im Ergebnis der Überprüfung einer epigenetischen Wirkung wurde jedoch weder ein oxidativer Stress induziert, noch waren eine Hydroxylierung oder Hypermethylierung der DNA oder eine signifikante Produktion mitogener Cytokine und des Transkriptionsfaktors NF-κB nachweisbar. Auch der Status der GAP-Junctions (GJIC) wurde nicht signifikant beeinflusst. Damit waren also auch keine eindeutigen epigenetischen Einflüsse nachweisbar [17].

Diese Untersuchung untermauert damit die Einschätzungen der United States Environmental Protection Agency (EPA) [28-30] und später der australischen Behörde OCSEH [68], die die tierexperimentellen Daten von Horner und Milburn [37,65] so interpretiert haben, dass kein relevantes Krebsrisiko für den Menschen erkennbar ist. Vielmehr ist mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass die Entstehung der Hämangiosarkome auf einer verstärkten Endothelproliferation beruht, ausgelöst durch die sehr hohe Verfütterungsdosis von 4000 ppm. Hinzu kommt, dass es sich bei Hämangiosarkomen nicht um Karzinome, sondern um benigne Tumoren handelt. Daher ist die Kennzeichnung als „H351 - Kann vermutlich Krebs erzeugen“ für den Rohstoff im Sinne der Kanzerogenität pathohistologisch nicht korrekt. In Ermangelung einer Kategorie für benigne Tumore wurde aber auf die Einstufung

Tabelle 1
Vergleich für die Wundantiseptik relevanter Eigenschaften ausgewählter antiseptischer Wirkstoffe.

Wirkstoff	Intrazelluläre Abtötung	Resistenzentwicklung	Selekt. anti-sept. Wirkung	Wundheilung	Knorpelverträglichkeit	Sensibilisierung	Systemrisiken
PHMB	ja	nein	+	Förderung	0,005 %	nein	nein
OCT	?	nein		keine Hemmung	nein	nein	nein
PVP-Iod	ja	nein		z. T. Hemmung	ja	ja	ja
Hypochlorit	?	nein	+		?	nein	nein
Essigsäure	?	nein		0,15 % Förderung	?	nein	nein
CHX	?	ja		keine Hemmung	?	ja	möglich
Silberionen	?	ja		Hemmung	?	nein	ja
Triclosan	?	ja		keine Hemmung	?	ja	ja

einer möglichen kanzerogenen Wirkung zurückgegriffen. Sofern damit im erweiterten Sinne Tumore gemeint sein sollten, müsste dieser Kennzeichnungen immer der erklärende Zusatz hinzugefügt werden, dass diese ausschließlich bei einer oralen Aufnahme von mindestens 162,3 mg Rohstoff/ kg KM/d über mehr als 2 Jahre betreffen würde.

Bei sachgemäßer Anwendung von PHMB zur Wundantiseptik ist eine karzinogene Gefährdung auszuschließen.

Klinische Effektivität von PHMB in Bezug auf die Nutzen-Risiko-Analyse

Zur Dekolonisation von MRSA sind PHMB [22,45], CHX [51], OCT [40] und Mupirocin [64] wirksam. Die Anwendung von CHX ist jedoch wegen des Risikos der Resistenzentwicklung und von anaphylaktischen Reaktionen limitiert; für Mupirocin trifft nur Ersteres zu [36]. Da die Wirksamkeit von OCT und PHMB klinisch bisher nicht vergleichend geprüft wurde, kann keine Aussage für eine Präferenz des einen oder des anderen Wirkstoffs abgeleitet werden.

Als neue Anwendungsbereiche der Wundbehandlung mit Antiseptika gewinnen die Kombination mit Unterdruck-Wundtherapie (NPWT) und mit körperwarmem, physikalischen Atmosphärendruckplasma (KAP) an Bedeutung. Die Effektivität der Unterdruck-Wundtherapie konnte vor allem bei hoher Belastung mit Bioburden bzw. Biofilm der zu versorgenden Wunde in Verbindung mit der Instillation von Antiseptika (NPTWi) signifikant verbessert werden [88]. Überzeugende Er-

gebnisse wurden bisher mit den Wirkstoffen PHMB [49,84] und Hypochlorit [18,19] erzielt.

Während in der Wundbehandlung mit körperwarmem physikalischen Atmosphärendruckplasma (KAP) in der Humanmedizin bisher nur der Nachweis der antiseptischen Wirkung und der Wundverträglichkeit erbracht werden konnte, aber keine Heilungserfolge erzielt wurden [10,35,44,50], war bei kombinierter Anwendung von KAP mit PHMB in 19 von 20 Fällen bei Haustieren mit chronischen Wunden nach vorheriger erfolgloser konventioneller Therapie eine komplette Abheilung erreichbar [7]. Die Ursache dürfte darin begründet sein, dass durch KAP zwar das Dormantstadium der chronischen Wunde durchbrochen wird [59], aber auf Grund der fehlenden remanenten antiseptischen Wirkung von KAP die Heilung nicht voranschreitet. Daher bedarf es der parallelen Anwendung beider Wirkprinzipien.

In den letzten Jahren wurde als neues aussichtsreiches Einsatzgebiet für PHMB die Prävention von SSI erschlossen. Durch Wundspülung auf Basis von PHMB konnte erstmals der Nachweis erbracht werden, dass bei verschmutzten traumatischen Wunden nach chirurgischem Debridement die SSI-Rate im Vergleich zu Ringerlösung, PVP-Iod und Wasserstoffperoxid signifikant herabgesetzt wurde [73]. Durch Antiseptik mit PHMB am Eintritt des Fixateurs externe wurde in einem RCT die SSI-Rate im Vergleich zum Placebo signifikant gesenkt [62]. Durch Antiseptik der Naht nach Herzoperation wurde im Ergebnis einer Placebo kontrollierten Kohortenstudie die SSI-Rate ebenfalls signifikant gesenkt [31]. Ausschließlich bei Anwen-

dung PHMB-getränkter Verbände über Vollhauttransplantaten bestätigte sich diese präventive Wirkung bisher allerdings nicht [74].

Nutzen-Risiko-Bewertung von PHMB im Vergleich zu weiteren häufig eingesetzten antiseptischen Wirkstoffen

Aus dem Vergleich für ein Wundantiseptikum wichtiger Merkmale geht hervor, dass PHMB bei Berücksichtigung aller Eigenschaften eine herausragende Rolle einnimmt (Tab. 1).

Die herausragende Stellung von PHMB wird durch klinische Studien bestätigt. Aus 33 ausgewerteten Studien (18 RCTs, 6 Studien mit Vergleich zu Baseline, 1 Fall-Kontroll-Studie, 1 Kohortenstudie, 4 retrospektive Studien, 2 Parallelvergleiche auf derselben Wunde) lassen sich die in Tabelle 2 getroffenen Aussagen ableiten (weitere Angaben in Kramer [52]). Hierzu ist ergänzend festzustellen, dass für OCT die Einschränkung zu beachten ist, dass nur eine oberflächliche Anwendung empfohlen wird, weil 2016 erneut Zwischenfälle über ödematöse Schwellungen und Gewebeschädigungen nach Spülung tiefer Wunden (Stich- und Bisswunden sowie von Abszesshöhlen) mit Octenisept®, die teilweise die chirurgische Revision erforderten, berichtet wurden. Besonders problematisch ist die Spülung von Biss, Stich- und Schnittwunden an der Hand oder am Fuß, da als Folge eine bleibende Funktionseinschränkung verursacht werden kann. Deshalb wurde vom BfArM/PEI 2016 folgende Stellungnahme veröffentlicht: „Um Gewebeschädigungen zu ver-

Tabelle 2
Schlussfolgerungen aus der Auswertung von 33 klinischen Studien (nach Kramer 2016 [52]).

Merkmal	Hypochlorit	OCT	PHMB
antiseptisch effektiv	ja	ja	ja
verträglich	ja	ja	ja
Wundheilungsförderung	ja	Keine Hemmung	ja
remanente Wirkung	nein	ja	ja
Peritonealspülung bei septischer Peritonitis	möglich	kontraindiziert	kontraindiziert
Exposition ZNS Strukturen	verträglich	kontraindiziert	?
überlegen im Vergleich zu			
• Ag ⁺	tendenziell	tendenziell	signifikant
• PVP-I	signifikant	signifikant	histologisch eindeutig überlegen
• CHX	keine Studie	keine Studie	signifikant

meiden, darf das Präparat nicht mittels Spritze in die Tiefe des Gewebes eingebracht werden. Das Präparat ist nur zur oberflächlichen Anwendung (Auftragen mittels Tupfer oder Aufsprühen) bestimmt. [18]

In einer aktualisierten Stellungnahme des Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) vom 23. 12. 2016 wird folgende Aussage getroffen: „In light of the new absorption studies provided, does the SCCS consider Polyaminopropyl Biguanide (PHMB) safe when used as preservative in all cosmetic products up to a maximum concentration of 0.1%“ (Quelle: [Scientific Committee on Consumer Safety: SCCS Opinion on Polyaminopropyl Biguanide (PHMB) - Submission III -. SCCS/1581/16. Preliminary version of 23 December 2016]).

Das bedeutet eine Entschärfung der ursprünglichen Risikobewertung. Als Grundlage für diese Aussage wurde anhand von in vitro Daten (Abrissmethode an der Haut) eine dermale Resorption von PHMB mit etwa 8,5 % kalkuliert. Diese Technik gestattet jedoch keine Aussage über die Resorption jenseits der Epidermis. Insofern ist es nach wie vor zutreffend, dass bis zur Nachweisgrenze von PHMB von 10 µg bisher kein Anhaltspunkt für eine systemische Resorption besteht. Auf Grund der Eigenschaften des PHMB-Moleküls ist diese auch in Mengen < 10 µg nicht zu erwarten [60].

Schlussfolgerungen für den Einsatz von PHMB in der klinischen Praxis

PHMB ist für folgende Indikation als Wirkstoff der 1. Wahl einzuordnen:

- Behandlung chronischer Wunden mit schlechter Wundheilung [23,55,58], weil die Wundheilung signifikant gefördert wird und eine hohe antiseptische Remanenz sowie sehr gute Gewebeverträglichkeit gegeben sind
- Behandlung von Verbrennungen 2. Grades, die nicht primär plastisch-chirurgisch gedeckt werden können
- Therapie der Akanthamöbenkeratitis [56].

Effektiv sind die Dekolonisierung von MRSA-Trägern mit PHMB und die Prävention von SSI [27,41]. Für diese Anwendungsbereiche kann auf Grund der aktuellen Datenlage nicht abgeleitet werden, ob für PHMB eine Überlegenheit oder nur Gleichwertigkeit zur Anwendung von OCT oder Hypochloriten vorliegt.

In Anbetracht der für die antiseptische Prävention und Therapie gegebenen Alleinstellungsmerkmale von PHMB auf der einen Seite und der nicht belegbaren Karzinogenität auf der anderen Seite ist ein Verzicht auf PHMB beim aktuellen Wissenstand nicht vertretbar [54,55]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Arzneimittel und Medizinprodukte in der Regel nur 0,02 – 0,1% PHMB enthalten und der Wirkstoff nicht resorbiert wird. Unter Berücksichtigung des Expositionswegs bei der antiseptischen Anwendung und der bei Anwendung auf Haut, Schleimhäuten und Wunden

nicht nachweisbaren systemischen Aufnahme ist nicht nur ein karzinogenes Risiko irrelevant, sondern es ist jegliche systemische Gefährdung unwahrscheinlich.

Interessenkonflikt

Professor Kramer, Professor Assadian und Dr. Eberlein haben keinen Interessenkonflikt anzugeben. Die getätigten Aussagen sind die fachliche Meinung der Autoren, basierend auf wissenschaftlichen Daten. Die Autoren geben bekannt, dass sie in der Vergangenheit Forschungsunterstützung, Vortragshonorare und Reisekostenübernahme von folgenden Unternehmen erhalten haben: Antiseptika chem.pharm. GmbH, BBraun Melsungen GmbH, Bode/Paul Hartmann AG, Lohmann & Rauscher, Schülke & Mayr GmbH, SERAG – WIESSNER GmbH & Co.KG, Oculus, Ethicon und 3M Healthcare.

Literatur

1. APVMA: Polihexanide carcinogenicity: analysis of human health risk. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. May 2007, amended June;47 pages, 2011. https://www.google.de/?gws_rd=ssl#q=APVMA.+Polyhexanide+carcinogenicity:+analysis+of+human+health+risk.+Australian+Pesticides+and+Veterinary+Medicines+Authority.+May+2007,+amended+June;47+pages,+2011.&spell=1.
2. ARABACI T, TURKEZ H, CANAKCI CF, ET AL: Assessment of cytogenetic and cytotoxic effects of chlorhexidine digluconate on cultured human lymphocytes. Acta Odontol Scand 2013; 71(5):1255–60.
3. ASSADIAN O, WEHSE K, HÜBNER NO, ET AL: Minimum inhibitory (MIC) and minimum microbicidal concentration (MMC) of polihexanide and triclosan against antibiotic sensitive and

- resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* strains. *GMS Krankenhaushyg Interdisziplinär*. 2011;6(1):Doco6.
4. BELLINGERI A, FALCIANI F, TRASPEDINI P, ET AL: Effect of a wound cleansing solution on wound bed preparation and inflammation in chronic Wounds: a single-blind RCT. *J Wound Care* 2016; 25: 3, 160–8.
 5. BELOW H, ASSADIAN O, BAGUHL R, ET AL: Measurements of chlorhexidine, p-chloroaniline, and p-chloronitrobenzene in saliva after mouth wash before and after operation with 0.2% chlorhexidine digluconate in maxillofacial surgery: a randomised controlled trial. *Brit J Oral Maxillofac Surg* 2016; 12(12):e1005266.
 6. BELOW H, BRAUER VFH, KRAMER A: Iodresorption bei antiseptischer Anwendung von Iodophoren und Schlussfolgerungen zur Risikobewertung. *GMS Krankenhaushyg Interdisziplinär*. 2007; 2(2):Doc41 (20071228).
 7. BENDER C, KRAMER A: Behandlung von Wundheilungsstörungen beim Haustier mit kaltem Atmosphärendruckplasma. *Tierärztl Umschau* 2016; 71: 262–68.
 8. BfArM/ PEI: Octenisept®: Schwellungen und Gewebeschädigungen nach Spülung tiefer Wunden – weitere Maßnahmen zur Risikominimierung. *Bull. zur Arzneimittelsicherheit* 2016, Ausgabe 2, Juni.
 9. BOLTON L, OLENIACZ W, CONSTANTINE B, ET AL: In: MAIBACH H, LOWE I (eds): *Models in Dermatology* 2. Basel: Karger; 1985. 145–58.
 10. BREHMER F, HAENSSE HA, DAESCHLEIN G, ET AL: Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm®) VU-2010: results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT01415622). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(1):148–55.
 11. CAREY DE, MCNAMARA PJ: The impact of triclosan on the spread of antibiotic resistance in the environment. *Front Microbiol* 2014; 5: 780.
 12. CHINDERA K, MAHATO M, SHARMA AK, ET AL: The antimicrobial polymer PHMB enters cells and selectively condenses bacterial chromosomes. *Scient Rep* 6, 2016,6: 23121.
 13. CHUANCHUEN R, KARKHOFF-SCHWEIZER RR, SCHWEIZER HP: High-level triclosan resistance in *Pseudomonas aeruginosa* is solely a result of efflux. *Am J Inf Contr* 2003; 31 (2): 124–7.
 14. CIUSAA ML, FURIA L, DANIEL KNIGHT D, ET AL: A novel resistance mechanism to triclosan that suggests horizontal gene transfer and demonstrates a potential selective pressure for reduced biocide susceptibility in clinical strains of *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrobial Agents* 2012;40 (3): 210–20.
 15. COSTA SS: Multidrug Efflux Pumps in *Staphylococcus aureus*: an Update. *Open Microbiol J* 2013; 7: 59–71.
 16. CRABTREE T, PELLETIER SJ, PRUETT T. Surgical Antisepsis. In: Block SS, ed. *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2001:919–34.
 17. CREPPY EE, DIALLO A, MOUKHA S, ET AL: Study of epigenetic properties of poly(HexaMethylene Biguanide) hydrochloride (PHMB). *Int J Environ Res Public Health*. 2014 8; 11(8):8069–92.
 18. CREW JR, THIBODEAUX KT, SPEYRER MS, ET AL: Flow-through Instillation of Hypochlorous Acid in the Treatment of Necrotizing Fasciitis. *Wounds*. 2016 Feb;28(2):40–7.
 19. CREW JR, VARILLA R, ALLANDALE ROCAS T, ET AL: Treatment of Acute Necrotizing Fasciitis Using Negative Pressure Wound Therapy and Adjunctive NeutroPhase Irrigation Under the Foam. *Wounds*. 2013 Oct;25(10):272–7.
 20. D'ATANASIO N, DE JOANNON AC, MANGANO G, ET AL: A new acid-oxidizing Solution: Assessment of its role on Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) biofilm morphological Changes. *Wounds* 2015;27(9):265–73.
 21. DAESCHLEIN G, ASSADIAN O, BRUCK JC, ET AL: Feasibility and clinical applicability of polyhexanide for treatment of second-degree burn wounds. *Skin Pharmacol Physiol* 2007; 20:292–6.
 22. DISSEMOND J, GEISHEIMER M, GOOS M: ORSA-Eradikation bei einer Patientin mit *Ulcerus cruris* durch ein neues Polyhexanid-Gel. *Z Wundh* 2004; 9(1): 29–32.
 23. DISSEMOND J, ASSADIAN O, GERBER V, ET AL: Classification of wounds at risk and their antimicrobial treatment with polyhexanide: a practice-orientated expert recommendation. *Skin Pharmacol Physiol* 2011; 24 (5): 245–55.
 24. DISSEMOND J, GERBER V, KRAMER A, ET AL: A practice-oriented recommendation for treatment of critically colonised and locally infected wounds using polyhexanide. *J Tiss Viab* 2010; 19(3):106–15.
 25. DRURY B, SCOTT JROSI-MARSHALL EJ, ET AL: Triclosan exposure increases triclosan resistance and influences taxonomic composition of benthic bacterial communities. *Environ Sci Technol* 2013; 47 (15): 8923–930.
 26. EBERLEIN T, ASSADIAN O: Clinical use of polyhexanide on acute and chronic wounds for anti-sepsis and decontamination. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23 Suppl:45–51.
 27. EBERLEIN T, HAEMMERLE G, SIGNER M, ET AL: Comparison of PHMB-containing dressing and silver dressings in patients with critically colonized or locally infected wounds. *J Wound Care* 2012; 21(1):14–6.
 28. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA): Poly(hexamethylenebiguanide) hydrochloride (PHMB) – Case 3122, PC Code: 111801. Toxicology disciplinary chapter for the Reregistration Eligibility Decision document. Environmental Protection Agency document EPA-HQ-OPP-2004-0305-0008; 28 pages, Aug 2004.
 29. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA): Reregistration Eligibility Decision (RED) for PHMB, September 30, 2004. Environmental Protection Agency document EPA-HQ-OPP-2004-0305-004;98 pages, approved Sept 2005.
 30. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA): Guidelines for carcinogen risk assessment (final). EPA/630/P-03/001F; 166 pages, March 2005.
 31. GASPARD F, BRASSARD P, ALAM T, ET AL: Impact of an reducing surgical site infections in cardiac surgery patients. *Wounds* 2013;25(7):178–85.
 32. GOERTZ O, HIRSCH T, RING A, ET AL: Influence of topically applied antimicrobial agents on muscular microcirculation. *Ann Plast Surg* 2011; 67 (4): 407–12.
 33. GROSSKOPF V, SCHANZ M: Polihexanid – Rechtsaspekte einer Risikoeinschätzung. *RDG* 2015, 12(3):148–149.
 34. GROSSKOPF V, SCHANZ M: Polihexanid – Rechtsaspekte einer Risikoeinschätzung. *WundManagement* 2016, 10(6):328–329
 35. HEINLIN J, ZIMMERMANN JL, ZEMAN F, ET AL: Randomized placebo-controlled human pilot study of cold atmospheric argon plasma on skin graft donor sites. *Wound Repair Regen* http://scholar.google.de/scholar?q=Indikationen+und+Wirkstoffauswahl+zur+antiseptischen+Therapie+sekund%C3%A4r+heilender+Wunden.&btnG=&hl=de&as_sdt=0%2C5&as_vis=12013;21:800-7.
 36. HETEM DJ, BONTEN MJ: Clinical relevance of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 2013; 85(4):249–56.
 37. HORNER SA: Polyhexamethylene biguanide: two year feeding study in rats. Study performed by Zeneca Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, UK. Laboratory report no. CTL/P/4663, study no. PR0936, June 5, 1996. Unpubl.
 38. HÜBNER NO, KRAMER A: Review on the efficacy, safety and clinical applications of polyhexanide, a modern wound antiseptic. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23 Suppl:17–27.
 39. HÜBNER NO, MATTHES R, KOBAN I, ET AL: Efficacy of chlorhexidine, polyhexanide and tissue-tolerable plasma against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms grown on polystyrene and silicone materials. *Skin Pharmacol* 2010; 23 (Suppl. 1): 28–34.
 40. HÜBNER NO, SIEBERT J, KRAMER A: Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol* 2010; 23(5): 244–58.
 41. HÜBNER NO, WANDER K, RYLL S, ET AL: Antibiotikafreie Senkung von MRSA-positivem Personal. *GMS Krankenhaushyg Interdisziplinär* 2009;4(2):Doco4.
 42. IKEDA T, LEDEWITH A, BAMFORD CH ET AL: Interaction of a polymeric biguanide biocide with phospholipid membranes. *Biochim Biophys Acta* 1984;769(1): 57–66
 43. IKEDA T, TAZUKE S, WATANABE M: Interaction of biologically active molecules with phospholipid membranes. I. Fluorescence depolarization studies on the effect of polymeric biocide bearing biguanide groups in the main chain. *Biochim Biophys Acta* 1983;735(3): 380–386
 44. ISBARY G, HEINLIN J, SHIMIZU T, ET AL: Successful and safe use of 2 min cold atmospheric argon plasma in chronic wounds: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2012;167(2): 404–10.
 45. JAHN B, WASSENAR TM, STROH A: Integrated MRSA-Management (IMM) with prolonged decolonization treatment after hospital discharge is effective: a single centre, non-randomised open-label trial. *Antimicrobial Resistance Infect Contr* 2016; 5:25.
 46. KALLENBERGER A, KALLENBERGER C, WILLENEGGER H: Experimentelle Untersuchungen zur Gewebeträgbarkeit von Antiseptika. *Hyg Med* 1991; 16(19):383–95.
 47. KAMARUZZAMAN NF, FIRDESSA R, GOOD L: Bactericidal effects of polyhexamethylene biguanide against intracellular *Staphylococcus aureus* EMRSA-15 and USA 300. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(5): 1252–9.
 48. KIEFER J, HARATI K, MÜLLER-SEUBERT W ET AL: Eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie mit Prontosan® Wound Gel X in der Behandlung von Verbrennungen nach Spalthauttransplantation. 34. Jahrestagung DAV 2016, GMS 2016. Doc16dav53.
 49. KIM PJ, ATTINGER CE, STEINBERG JS ET AL: The impact of negative-pressure wound therapy with instillation compared with standard negative-pressure wound therapy: a retrospective, historical, cohort, controlled study. *Plast Reconstr Surg* 2014, 133: 709–16.

50. KLEBES M, ULRICH C, KLUSCHKE F, ET AL: Combined antibacterial effects of tissue-tolerable plasma and a modern conventional liquid antiseptic on chronic wound treatment. *J Biophotonics*. 2015;8(5):382–91.
51. KOTILAINEN P, ROUTAMA M, PELTONEN R, ET AL: Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a health care center ward and associated nursing home. *Archives of Internal Medicine*. 2001, 161: 859–63.
52. KRAMER A: Wundantiseptik. Evidenz, Indikationen, Wirkstoffauswahl und Perspektiven. *Ars Med* 2016; 9: 419–28.
53. KRAMER A, ADRIAN V, RUDOLPH P, ET AL: Explantationstest mit Haut und Peritoneum der neonatalen Ratte als Voraussagetest zur Verträglichkeit lokaler Antinfektiva für Wunden und Körperhöhlen. *Chirurg* 1998; 69:3–8.
54. KRAMER A, ASSADIAN O. Kommentar zum Beitrag "Polihexanid – Rechtsaspekte einer Risikoeinschätzung" von Volker Großkopf und Michael Schanz in *Rechtsdepesche* 2015; 12 (3): 148–49. *Rechtsdepesche* 2015; 12 (3):200–3.
55. KRAMER A, ASSADIAN O, BELOW H, ET AL: Wound antiseptics today – an overview. In: WILLY C (ed) *Antiseptics in Surgery – update 2013*. Lindqvist, Berlin 2013; 85–111.
56. KRAMER A, ASSADIAN O, PLEYER U. Antinfektive Therapie bei Konjunktivitis und Keratitis. In: PLEYER U (Hrsg) *Entzündliche Augenerkrankungen*. Berlin: Springer, 2014, 23–33.
57. KRAMER A, BEHRENS-BAUMANN W: Prophylactic use of topical anti-infectives in ophthalmology. *ophthalmologica* 1997;211: 68–76.
58. KRAMER A, HÜBNER NO, ASSADIAN O, ET AL: Polihexanide – Perspectives on clinical wound antiseptics. *Skin Pharmacol Physiol* 2010; 23(suppl 1):1–3.
59. KRAMER A, LADEMANN J, BENDER C, ET AL: Suitability of tissue tolerable plasmas (TTP) for the management of chronic wounds. *Clin Plasma Med* 2013; 1 (1): 11–8.
60. KRAMER A, ROTH B. Polihexanid. In: KRAMER A, ASSADIAN O (eds): *Wahlhäußers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung*. Stuttgart: Thieme, 2008: 789–93.
61. LANGER S, SEDIGH SALAKDEH M, GOERTZ O, ET AL: The impact of topical antiseptics on skin microcirculation. *Europ J Med Res*. 2004; 9(9):449–54.
62. LEE CK, CHUA YP, SAW A: Antimicrobial gauze as a dressing reduces pin site infection: A randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470(2): 610–5.
63. LÓPEZ-ROJAS R, FERNÁNDEZ-CUENCA F, SER-RANO-ROCHA L, ET AL: In vitro activity of a polyhexanide–betaine solution against high-risk clones of multidrug-resistant nosocomial pathogens. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2016, in press.
64. MCCONEGHY KW, MIKOLICH DJ, LAPLANTE KL. Agents for the decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmacother* 2009; 29(3):263–80.
65. MILBURN GM. Polyhexamethylene biguanide: two year oncogenicity study in mice. Study performed by Zeneca Central Toxicology Laboratory. Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, UK. SK10 4TJ. Laboratory study no. PM0937. June 21, 1996. Unpubl.
66. MÜLLER G, KRAMER A: Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. *Antimicrob Chemother* 2008; 61(6): 1281–7.
67. MÜLLER G, KRAMER A, SCHMITT J ET AL: Reduced cytotoxicity of polyhexamethylene biguanide hydrochloride (PHMB) by egg phosphatidylcholine while maintaining antimicrobial efficacy. *Chem Bio Int*.2011: 190(2-3):171–178
68. OFFICE OF CHEMICAL SAFETY AND ENVIRONMENTAL HEALTH (OCSEH): Polihexanide carcinogenicity: Analysis of human health risk. Prepared for the Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. May 2007, amended June; 47 pages, 2011.
69. PALDY A, BERENCSI G, KRAMER A, ET AL: Mutagene Potenz von Wofasteril, Wofasept, Formaldehyd, Chlorhexidin und Bronopol im Knochenmark an der Maus. In: KRAMER A, WIGERT H, KEMTER B (Hrsg) *Aspekte der Prophylaxe und Bekämpfung des infektiösen Hospitalismus*. Schriftenreihe Mikrobielle Umwelt und antimikrobielle Maßnahmen, Bd 8, Leipzig: Barth, 1984, 349–52.
70. PEREZ R, DAVIES SC, KAEHN K: Wirkung verschiedener Wundspüllösungen auf MRSA-Biofilme in Wunden im Tiermodell (Schwein). *Wundm* 2010; 4(2): 44–8.
71. POOLE K: Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. *Ann Med* 2007; 39(3): 162–76.
72. ROTH C, BEULE AG, KRAMER A, ET AL: Response analysis of stimulating efficacy of polihexanide in an in vitro wound model with respiratory ciliary epithelial cells. *Skin Pharmacol Physiol* 2010; 23(suppl 1):35–40.
73. ROTH B, ASSADIAN O, WURMITZER F, ET AL: Surgical site infections after primary antiseptic cleansing of dirty-contaminated wounds by polihexanide, PVP iodine resp. hydrogen peroxide. *GMS Krankenhaushyg Interdiszip* 2007; 2(2):Doc58 (20071228).
74. SALEH K, SONESSON A, PERSSON K, RIESBECK K, SCHMIDTCHEN A: Can dressings soaked with polyhexanide reduce bacterial loads in full-thickness skin grafting? A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Dec;75(6):1221–1228.
75. SCCS: Opinion on the safety of poly(hexamethylene) biguanide hydrochloride (PHMB) or polyaminopropyl biguanide (INCI) in cosmetic products. European Commission, Scientific Committee on Consumer Safety; adopted at the 6th plenary meeting of SCCS on 18 June 014; revision of 16 Dec 2014; 72 pages.
76. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_157.pdf
77. SCHEDLER K, ASSADIAN O, BRAUTFERGER U ET AL: Proposed phase 2/ step 2 in-vitro testing on basis of EN 14561 for standardised Testing of the wound antiseptics PVP-iodine, chlorhexidine digluconate, polihexanide and octenidine dihydrochloride. *BMC Inf Dis*, in rev.
78. SCHMIDTCHEN A, DAVOUDI M, ANDERSSON E: Potent antibacterial effects of polyhexamethylene biguanide on common chronic ulcer-derived bacteria. *Abstracts 13th Conf Europ Wound Manag Assoc*. Pisa; 2003:70.
79. SCHMIT-NEUERBURG KP, BETTAG C, SCHLICKEWEI W, ET AL: Wirksamkeit eines neuartigen Antisepticum in der Behandlung kontaminierter Weichteilwunden. *Chirurg*; 2001; 72: 61–71.
80. SEIPP HM, HOFMANN S: Efficacy of different wound dressings on artificial plaques of fibrin. *EWMA J* 2008;8:261.
81. SILVER S: Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiol Rev* 2003; 27: 341–53.
82. SONIS ST, CLARK WB, SHKLAR G. Chlorhexidine induced lingual keratosis and dysplasia in rats. *J Periodontol* 1972; 49: 585–91.
83. SOUZA-JUNIOR SA, CASTRO-PRADO MA: Chlorhexidine digluconate induces mitotic recombination in diploid cells of *Aspergillus nidulans*. *Oral Dis* 2005; 11(3):146–50.
84. TIMMERS MS, GRAAFLAND N, BERNARDS AT, ET AL: Negative pressure wound treatment with polyvinyl alcohol foam and polyhexanide antiseptic solution instillation in posttraumatic osteomyelitis. *Wound Repair Regen* 2009; 17(2):278–86.
85. WIEGAND C, ABEL M, RUTH P, ET AL: The in vitro formation of ROS/RNS is inhibited by polihexanide. *Conférence des plaies et cicatrifications, Paris*, 2008.
86. WIEGAND C, ABEL M, RUTH P, ET AL: HaCaT keratinocytes in co-culture with *Staphylococcus aureus* can be protected from bacterial damage by polihexanide. *Wound Repair Regen* 2009; 17(5):730–8.
87. WIEGAND C, ABEL M, KRAMER A, ET AL: Proliferationsförderung und Biokompatibilität von Polihexanid. *GMS Krankenhaushyg Interdiszip* 2007; 2(2):Doc43.
88. WOLVOS T: The evolution of negative pressure wound therapy: Negative pressure wound therapy with instillation. *J Wound Care* 2015; 24 (Suppl): 15–20.
89. ZELIGS BJ, MACDOWELL-CARNEIRO AL, MELKI SA, ET AL: Studies of extracellular and intracellular antimicrobial activity of povidone-iodine: an alternative prophylactic regimen of ophthalmia neonatorum? *Ped Res* 1998; 43: 254.