

Keimbesiedlung und Schmerzen bei chronischen Wunden:

Klinische Erfolge mit einem neuen Polyhexanid-haltigen Schaumverband

Hardy-Thorsten Panknin

Die normale Wundheilung an der menschlichen Haut vollzieht sich in mehreren Phasen, die durch die Signale physiologischer Botenstoffe koordiniert werden. Nach dem akuten Wundtrauma kommt es zunächst zur Blutgerinnung und Schorfbildung an der Verletzungsstelle. Dieser folgt eine örtlich begrenzte Entzündung, die für eine Reinigung des Wundgrundes und eine Elimination eingedrungener Bakterien sorgt. Es folgt der Aufbau von neuem subkutanen Bindegewebe zur Wiederauffüllung des Gewebdefektes. Ist dieser schließlich ausgeglichen, so kommt es vom Wundrand her zu einer neuen Epitheldeckung. Die Wunde wird zunächst von einer dünnen, noch sehr verletzlichen Hautschicht überzogen, die allmählich an Dicke und Belastbarkeit zunimmt. Je nach Größe der Wunde ist dieser Vorgang nach einigen Tagen bis Wochen vollständig abgeschlossen.

Störungen der Wundheilung: Systemische und lokale Faktoren

Dieser „normale“ Ablauf kann bei einer gestörten Wundheilung sowohl im Stadium der Entzündung als auch in dem der Bindegewebsentstehung oder Epitheldeckung stehen bleiben. Es kommt zu einer chronischen Wunde, die den Patienten durch Schmerzen und Irritationen beeinträchtigt und ihn bei Aktivitäten des täglichen Lebens behindert. Für das Gesundheitswesen stellen derartige chronische Wunden eine erhebliche Belastung dar. Sie erfordern häufige Arztbesuche mit Verordnung von Verbänden, Wundsalben, Gehhilfen oder anderen Hilfsmitteln und Medikamenten. Bei langfristig nicht abheilenden Wunden können chirurgische Eingriffe, bei Wunden an den Extremitäten im schlimmsten Fall Amputationen erforderlich werden. Die Ursachen für eine gestörte Wundheilung können systemischer Art sein,

d. h. auf einer Allgemeinerkrankung beruhen. Dabei kann es sich um Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, Herz- und Gefäßkrankheiten oder eine chronische Niereninsuffizienz handeln. Neben diesen systemischen Faktoren spielen aber auch lokale Faktoren eine Rolle. Hierbei kann es sich um lokale Scherbelastungen handeln, wie sie beispielsweise auf gelenknahen Wunden durch Bewegungen des Gelenkes entstehen. Lokale Durchblutungsstörungen oder Vorschädigungen der Haut durch eine Bestrahlung können ebenfalls die Reparaturfähigkeit der Haut beeinträchtigen. Daneben konnte aber in den letzten Jahren gezeigt werden, dass auch eine zu hohe Keimbelastung des Wundgrundes eine erhebliche Rolle spielt. Je nach Keimbelastung und Verhalten der Erreger in der Wunde werden eine Kontamination, eine Kolonisation, kritische Kolonisation und schließlich Infektion der Wunde unterschieden (Tabelle 1).

Einsatz von lokalen Antiseptika

Bei einer kritischen Kolonisation, welche die weitere Wundheilung beeinträchtigt, können mit guter Erfolgsaussicht lokale antiseptische Substanzen auf die Wunde aufgebracht werden. Sie reduzieren die Keimbelastung und normalisieren dadurch das Wundmilieu. Nicht alle bekannten chemischen Antiseptika sind allerdings in gleicher Weise für diesen Zweck geeignet. Die ideale Substanz sollte:

- ein breites antimikrobielles Wirkungsspektrum besitzen
- möglichst auch gegen antibiotikaresistente und multiresistente Erreger wirksam sein
- eine geringe Gewebstoxizität aufweisen
- nur in geringem Maße systemisch resorbiert werden

*Tabelle 1:
Begriffe zur Keimflora
auf chronischen Wunden*

| Begriff | Bedeutung |
|------------------------|--|
| Kontamination | Anwesenheit von Mikroorganismen auf einer Wunde, die sich nicht vermehren und keine klinische Wirtsreaktion hervorrufen |
| Kolonisation | Anwesenheit von Mikroorganismen auf einer Wunde, welche sich auf dem Wundgrund vermehren und fest an diesem haften. Keine klinische Entzündungsreaktion. |
| Kritische Kolonisation | Vermehrung von Mikroorganismen im Wundgrund, mit Entstehung hoher Keimzahlen und dezenter klinischer Entzündungsreaktion. Störung der physiologischen Wundheilung. |
| Wundinfektion | Starke Vermehrung der Mikroorganismen mit deutlich sichtbarer klinischer Entzündungsreaktion (Rötung, eitrige Sekretion) |

- kein sensibilisierendes Potential haben (d. h. keine Allergien auslösen).

Die Wirksamkeit gegen antibiotikaresistente Erreger ist deshalb so wichtig, weil Patienten mit chronischen Wunden häufig Kontakt zu den verschiedenen Einrichtungen des Gesundheitswesens haben. Das Risiko, dass ihre Wunden mit resistenten Erregern, wie beispielsweise methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) besiedelt sind, ist daher deutlich erhöht. Bei Patienten, die eine diabetische Fußambulanz aufsuchen, sind nach Literaturdaten beispielsweise bis zu 30 % der Fußulcera mit MRSA besiedelt oder infiziert.

Polyhexanid: Eine gut untersuchte Substanz mit breiter antibakterieller Wirksamkeit

Eine Substanz, die in den letzten Jahren sehr breit untersucht wurde, ist das Polyhexanid. Diese Bezeichnung ist eine Kurzform der chemischen Bezeichnung Polyhexamethylen-Biguanid (PHMB). Es handelt sich um eine oberflächenaktive Verbindung, die chemisch dem bekannten Antiseptikum Chlorhexidin nahesteht. Polyhexanid wird vielfach in Babytüchern, Tränklösungen für Kontaktlinsen, Kosmetika und Reinigungsmitteln für Swimming Pools verwendet. Chemisch besteht das Molekül aus einem hydrophoben Grundgerüst, an welches zahlreiche kationische Biguanid-Gruppen angegliedert sind. Diese sind durch Hexamethylenketten voneinander getrennt. Polyhexanid bindet an die positiv geladene Bakterienoberfläche und gelangt durch Kanäle bis an die Phospholipid-Doppelschicht, welche die Zellmembran der Bakterien bildet. Polyhexanid löst diese Schicht durch seine lipolytische (fettlösende) Wirkung auf. Die bakterielle

Zellwand wird damit durchlässig. Durch Einstrom von Wasser in die Bakterienzelle kommt es zum osmotischen Zelltod.

Klinische Studien mit Polyhexanid

In einer prospektiven randomisierten Studie wurden 50 Patienten mit einer frischen chirurgischen Wunde behandelt. Die Patienten erhielten entweder einen Gazeverband, der mit Polyhexanid (Produkt LavaseptR, Fresenius AG, Bad Homburg) getränkt war, oder einen Kontrollverband mit Ringer-Lösung. Die Wunden wurden während der Heilungsphase regelmäßig für eine mikrobiologische Untersuchung abgestrichen. Endpunkt der Studie war die bakterielle Wundkeimbelastung. Wunden, die mit Polyhexanid über 15 Tage behandelt worden waren, wiesen eine schnellere Keimelimination und eine signifikant geringere Wundkeimbelastung auf als Wunden, auf die lediglich Ringerlösung aufgebracht worden war. In einer anderen randomisierten, kontrollierten Studie behandelten Motta und Trigilia frische Tracheotomie-Wunden. Die Wunden wurden entweder mit einem Polyhexanid-haltigen Verband oder einem normalen Gazeverband verbunden. Tracheotomiewunden, die mit dem Polyhexanid-haltigen Verband behandelt worden waren, blieben bis zu 11 Tage frei von pathogenen Erregern, während dies bei Wunden, die mit dem normalen Gazepflaster behandelt worden waren, nur für im Mittel 6 Tage der Fall war.

Um die Effektivität von Polyhexanid in tiefen Wunden zu untersuchen, führten Motta und Mitarbeiter eine klinische Studie bei 21 Patienten durch, die tiefe Wunden mit Taschenbildungen aufwiesen, welche für 5 Wochen mit Gaze austamponiert wurden mussten. Die Studie wurde als randomisierte, kontrollierte Studie durchgeführt. Die Gaze war in der einen Gruppe mit Polyhexanid, in der

anderen gar nicht getränkt. Bei Studienstart wurden in der Polyhexanidgruppe 15 bakterielle Isolate aus dem Wundabstrich angezüchtet, im Vergleich zu 12 Isolaten in der Kontrollgruppe. Eine Woche später zeigten die Polyhexanid-behandelten Wunden nur noch Wachstum von 6 Isolaten, während in den Kontrollwunden noch 10 Isolate nachweisbar waren. Die Schlussfolgerung aus dieser Studie war, dass eine Behandlung mit Polyhexanid die Wunde schneller bakteriologisch saniert als eine Behandlung mit einfacher Gaze. Daneben wurde jedoch auch festgestellt, dass Gaze kein ideales Trägermedium für Polyhexanid ist. Gaze kann nur wenig Sekret aus der Wunde aufnehmen und bei trockenen Wunden auch keine Feuchtigkeit abgeben. Bei Entfernung der Gaze von der Wunde kann frisch gebildetes Epithel wieder aufgerissen werden. Gelegentlich bleiben auch Gazefäden in der Wunde zurück.

In der Folge wurde daher ein innovativer Verband entwickelt, der ein schaumartiges Material enthält, welches mit Polyhexanid imprägniert ist (Kendall AMD Antimicrobial Foam Dressing, Tyco Healthcare Group, Fa. Covidien). Das Schaummaterial kann Feuchtigkeit aufnehmen, verhindert aber auch eine Austrocknung der Wunde. Es erlaubt aufgrund seiner porösen Struktur einen Austritt von Wasserdampf und Wundgasen, aber auch umgekehrt den Zutritt von Sauerstoff aus der Umgebungsluft. Das in dem Verband enthaltene Polyhexanid verhindert den Zutritt von Bakterien aus der Umgebung (Barrierefunktion) und hemmt das Wachstum der bereits vorhandenen Wundflora.

Klinische Studie mit dem Polyhexanid-haltigen Schaumverband

In einer prospektiven, randomisierten klinischen Studie wurde dieser neue Verband im Vergleich zu einem gleichartigen Schaumverband ohne Zusatz von Polyhexanid getestet. Primäre Studienendpunkte waren die Reduktion der bakteriellen Belastung der Wunde sowie der Einfluss auf die Größe der Wunde. Sekundäre Endpunkte waren:

- die qualitative Zusammensetzung der Wundflora (Abstrichergebnisse)
- das Auftreten von Schmerzen und Entzündungszeichen an der Wunde und in der Wundumgebung

- eventuelle Nebenwirkungen des Verbandes.

Für die Studie wurden 45 Patienten mit Fußulcera (n=22) oder Beinulcera (n=23) in zwei kanadischen Wundkliniken rekrutiert. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder den oben beschriebenen Polyhexanid-Schaumverband oder einen gleichartig aussehenden und gleichartig verpackten Kontroll-Schaumverband ohne antimikrobielle Imprägnierung. Die Häufigkeit der Verbandwechsel betrug bis zu 3 x wöchentlich. Beim Verbandwechsel wurde die Wunde je nach Notwendigkeit gesäubert oder debridiert. Zum Zeitpunkt 0 sowie nach 2 und 4 Wochen wurden die Wunden klinisch begutachtet und die Wundgröße ausgemessen. Für die Größenmessung wurden mit einem Messstab die größte Breite und die größte Länge der Wunde ermittelt und die beiden Werte miteinander multipliziert. Die Patienten wurden gebeten, den aktuellen Wundschmerz mit einer Skala von 0 (kein Schmerz), über 1 (gering), 2 (mäßig), 3 (stark) und 4 (extrem) zu beschreiben. Der Zustand der Wunde und der Wundumgebung wurde mit einer Checkliste beschrieben, in der Parameter wie Mazerationen, Rötungen, Exsudat, exponierter Knochen, Wundbeläge, Bläschenbildungen und Wundgeruch enthalten waren. Bei Studienbeginn und nach 4 Wochen wurden an der saubersten Stelle der Wunde mikrobiologische Abstriche entnommen, wobei der Abstrichtupfer auf einer Fläche von ca. 1 cm² rotierend bewegt wurde. Diese Tupfer wurden in 1 ml steriler Flüssigkeit ausgeschüttelt, in der die Keimzahl und -spezies nach entsprechender Verdünnung bestimmt wurden.

Ergebnisse der Studie

Die demografischen Daten der Patienten und die Ergebnisse nach 2 und 4 Wochen sind aus Tabelle 2 ersichtlich. Im Hinblick auf Alter, Körpergewicht und mittlere Wundgröße bestanden in den beiden Gruppen zu Beginn der Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede. Im Verlauf kam es in der Gruppe, die mit dem Polyhexanid-haltigen Wundverband versorgt wurde, zu einer deutlichen Abnahme der Wundgröße. Im Vergleich zu der Gruppe mit dem nicht imprägnierten Normalverband wurde in Bezug auf die Reduktion der Wundgröße allerdings keine Signifikanz erreicht. Demgegenüber war die subjektiv angegebene Schmerzhaft-

*Tabelle 2:
Demografische Daten
der Patienten und Stu-
dienergebnisse*

| Parameter | Kendall Schaumverband | Kendall AMD Verband | p-Wert |
|---|--------------------------|------------------------|--------|
| Anzahl Patienten | 23 | 22 | |
| Alter, J. \pm SD | 55,1 \pm 11,0 | 56,4 \pm 15,3 | 0,37 |
| Anzahl männlich (%) | 20 (87,0) | 17 (77,3) | 0,46 |
| Rasse, n (%) | | | 0,77 |
| Asiatisch | 1 (4,3) | 2 (9,1) | |
| Schwarzafrikanisch | 2 (8,7) | 1 (4,5) | |
| Weiss | 20 (87,0) | 18 (81,8) | |
| Andere | 0 (0) | 1 (4,5) | |
| Body Mass Index, Mittelwert \pm SD | 52,8 \pm 7,7 | 53,4 \pm 15,3 | 0,51 |
| Übergewicht, n (%) | 0 (0) | 1 (4,5) | |
| Fettleibig, n (%) | 22 (95,7) | 21 (95,5) | |
| Wundgröße, cm ² (Streuung) zu Beginn | 4,5 (21,0-21,9) | 3,8 (1,1-94,8) | 0,55 |
| Reduktion der Wundgröße nach 2 Wo. (Median, % des Ausgangswertes) | 21 % | 32 % | 0,31 |
| Reduktion der Wundgröße nach 4 Wo. (Median, % des Ausgangswertes) | 28 % | 35 % | 0,85 |
| Nachweis mehrerer verschiedener Erreger in der Wunde (%) | 35 % | 5,3 % | 0,04 |
| Kein Schmerz in der Wunde (Stufe 0) nach 2 Wo. (%) | 33,3 % | 78,9 % | 0,0006 |
| Kein Schmerz in der Wunde (Stufe 0) nach 4 Wo. (%) | 38,1 % | 73,7 % | 0,02 |

Kendall AMD: Polyhexanid-haltiger Schaumverband.

Als Übergewicht wurde ein Body-Mass-Index von >25 , als Fettleibigkeit ein BMI von >30 definiert.

tigkeit der Wunde und die bakteriologische Besiedlung in der Gruppe mit dem Polyhexanid-haltigen Verband signifikant geringer (Tabelle 2). Ein weiteres, wichtiges Ergebnis der Studie war, dass die Verträglichkeit des Polyhexanid-haltigen Verbandes von den Patienten als sehr gut eingestuft wurde und dass die beteiligten Pflegekräfte die Handhabung als unkompliziert bewerteten.

Schlussfolgerung der Autoren der Studie

Die Autoren bewerten diese Studie lediglich als Pilotstudie, deren Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden sollten. Sie halten jedoch die angewandten Methoden für sehr gut geeignet, um die klinische Effektivität und Verträglichkeit verschiedener Verbände zu evaluieren. Die Tatsache, dass die Schmerzhaftigkeit der Wunde im gleichen Maße abnahm wie die bakterielle Besiedlung, halten sie für außerordentlich typisch. Andere Autoren haben bereits nachgewiesen, dass stärkere Schmerzen in einer Wunde oft darauf hin deuten, dass mehrere pathogene Erreger in der Wunde

vorhanden sind und eine klinisch relevante Wundinfektion verursachen. Ein wichtiger Grenzwert für die noch tolerable bzw. nicht mehr tolerable Erregerdichte in der Wunde scheint nach den Ergebnissen anderer Autoren eine Bakterienkonzentration von 1×10^6 koloniebildenden Einheiten (KBE) pro g Wundgewebe zu sein. In der vorliegenden Studie wurde eine solche Quantifizierung der Bakteriedichte durch Entnahme von Wundgewebe allerdings nicht durchgeführt. Bei zukünftigen Studien sollte ein solcher Parameter mit untersucht werden.

Quelle

1. Sibbald RG et al. Reduction of bacterial burdens and pain in chronic wounds using a new polyhexamethylene biguanide antimicrobial foam dressing – clinical trial results. *Adv Skin Wound Care* 2011;24:78-84.

Korrespondierender Referent:

Hardy-Thorsten Panknin
Fachjournalismus Medizin
Badensche Str. 49, 10715 Berlin
E-Mail: ht.panknin@berlin.de