

Wundantiseptik

Evidenz, Indikationen, Wirkstoffauswahl und Perspektiven

Von Axel Kramer

Die infizierte oder kritisch kolonisierte Wunde muss als Voraussetzung zur Heilung saniert werden. Dabei muss abgewogen werden, ob Antiseptika ausreichend sind oder aufgrund systemischer Metastasierung darüber hinaus eine Chemotherapie erforderlich ist. Die Schwierigkeit für die Auswahl des Antiseptikums ist darin begründet, dass nur wenige vergleichende klinische Untersuchungen vorliegen. Deshalb müssen alle Befunde, von der In-vitro-Testung bis zur randomisierten, kontrollierten Studie einschliesslich Meta- und Cochrane-Analysen, zu einer plausiblen Synopse zusammengeführt werden (1).

Wundantiseptika sind als Arzneimittel oder als Medizinprodukt zugelassen. Der Unterschied besteht in der hauptsächlichen Wirkungsweise. Arzneimittel wirken pharmakologisch, metabolisch und/oder immunologisch. Wird die Hauptwirkung von Wundspüllösungen und Wundauflagen überwiegend auf physikalischem Weg (Ausspülen, Aufsaugen) erreicht, handelt es sich um Medizinprodukte. Nicht selten werden allerdings dieselben Wirkstoffe als Arzneimittel und als Medizinprodukt eingesetzt. In praxi sind die Übergänge häufig fließend, weil die physikalische Wirkung unter Umständen schwierig von der pharmakologischen Wirkung zu trennen ist. Die richtige Einordnung als Arzneimittel oder Medizinprodukt hat jedoch Auswirkungen auf den Umfang

der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung und erfüllt damit einen Schutzzweck für den Anwender (2).

Indikationen

Antiseptika werden prophylaktisch oder therapeutisch eingesetzt zur:

- ❖ Verhinderung der Infektion akuter verschmutzter Wunden
- ❖ Verhinderung von «Surgical Site Infections» (SSI)
- ❖ Dekolonisation von mit multiresistenten Erregern (speziell MRSA) kolonisierten Wunden
- ❖ Infektionsprävention bei Verbrennungswunden > 15 Prozent der Körperoberfläche
- ❖ Therapie klinisch manifester Wundinfektionen einschliesslich sogenannter kritischer Kolonisation chronischer Wunden.

Nicht alle kontaminierten Wunden entwickeln eine Infektion. Da die physiologische Kolonisation der Wunde für den Wundheilungsverlauf vermutlich sogar vorteilhaft ist, wurde zur Abschätzung des Infektionsrisikos der «Wounds at Risk Score» eingeführt. Erreicht der Score drei Punkte, ist eine antiseptische Behandlung gerechtfertigt (Tabelle 1).

Biss- und Stichverletzungen

Bei frischer offener Verletzung gegebenenfalls chirurgisches Débridement beziehungsweise umfangreiche Nekroektomie mit Entfernung von zerrissenem, zerquetschtem und devitalisiertem Gewebe, danach antiseptische Spülung mit Povidon(PVP)-Iod/Alkohol oder bei Kontraindikation für Iod mit Octenidin/Phenoxyethanol (Oct/Phen), keine Antibiotikaphylaxe, Primärverschluss. Bei nahezu geschlossener frischer Verletzung (z.B. Katzenbiss) gegebenenfalls chirurgisches Débridement, Auflage von PVP-Iod/Alkohol-, Oct/Phen-getränkten Kompressen oder Eintauchen der Wunde in die Lösung (z.B. an der Endphalanx) für etwa 15 Minuten, keine Antibiotikaphylaxe.

Bei älterer Verletzung (etwa nach > 4 h) gegebenenfalls chirurgische Wundversorgung, parallel zur Antiseptik einmalig i.v. oder dosisadaptiert orale Gabe von Antibiotika (empirisch Start mit Amoxicillin/Clavulansäure).

Bei älterer Verletzung nach zirka 24 Stunden gegebenenfalls chirurgische Wundversorgung, danach Antiseptik, nur bei klinisch ersichtlicher Infektion/Entzündung chirurgische Revision mit Eröffnung und Antiseptik sowie antibiotische Therapie. Bei der Applikation ist darauf zu achten, dass die Präparate nicht unter Druck angewendet werden und jederzeit freier Abfluss gewährleistet ist (4, 5).

MERKSÄTZE

- ❖ Ohne Entfernung von Verunreinigungen und gegebenenfalls chirurgischem Débridement versagt das beste Wundantiseptikum.
- ❖ Chlorhexidin und zum Teil auch Povidon-Iod werden zunehmend durch Octenidin und Polihexanid ersetzt.
- ❖ Als neue Option ist die Kombination Natriumhypochlorit/hypochlorige Säure (OCl) verfügbar.
- ❖ In ihrer Effektivität umstritten sind silberfreisetzende Verbindungen.
- ❖ Entbehrlich sind Chlorhexidin, Chinolinole und Nitrofurale.
- ❖ Obsolet sind Farbstoffe, quecksilberorganische Verbindungen, Wasserstoffperoxid und die lokale Applikation von Antibiotika.

Tabelle 1:

Infektionsrisiko bei Wunden (3)

Risikoklasse	Risiko	Scorepunkte
1	erworbene immunsuppressive Erkrankung (z.B. Diabetes mellitus) erworbener Immundefekt durch medikamentöse Therapie Erkrankung durch solide Tumoren hämatologische Systemerkrankung SSI mit ungeplanter Sekundärheilung durch Lokalisation mikrobiell besonders gefährdete Wunden (z.B. Perineum, Genitale) problematische hygienische Bedingungen durch soziales oder berufliches Umfeld (z.B. Landwirt, Lkw-Fahrer) Lebensalter > 80 Jahre bzw. geringes Lebensalter (Frühgeborenes, Säugling, Kleinkind) Bestandsdauer der Wunde > 1 Jahr Wundgrösse > 10 cm ² chronische Wunden aller Kausalitäten mit > 1,5 cm Tiefe stationärer Langzeitaufenthalt des Patienten > 3 Wochen	je Risiko 1 Punkt
2	schwerer erworbener Immundefekt (z.B. HIV-Infektion im fortgeschrittenen Stadium) stark verschmutzte Akutwunde Biss-, Stich- und Schusswunde mit einer Tiefe von 1,5 bis 3,5 cm	je Risiko 2 Punkte
3	traumatische verschmutzte Wunde nach Débridement Verbrennungswunde > 15% Körperoberfläche Wunde mit direkter Verbindung zu Organen, Funktionsstrukturen (z.B. Gelenke) bzw. mit körperfremdem Material schwerste angeborene Immundefekte Biss-, Stich- und Schusswunde > 3,5 cm Tiefe	je Risiko 3 Punkte

Verbrennung

Nach systemischer Stabilisierung breitbandig ungezielter antibiotischer Abschirmung sowie Abtragung nekrotischer Gewebeanteile werden die Wundflächen inklusive aufgebrauchter frischer Transplantate antiseptisch behandelt. Kleinere Verbrennungen IIa können konservativ mittels antiseptischer Verbände zur Abheilung gebracht werden (6).

Verschmutzte akute Weichteilverletzung

Durch antiseptische Spülung mit PHMB (0,04%) wurde die SSI-Rate im Vergleich zu PVP-Iod (PVP-I) (1%), Wasserstoffperoxid (WPO) (4%) und Ringerlösung signifikant reduziert (7).

SSI-Prävention

Durch intraoperative Spülung vor Wundverschluss (8) und Wundaufgabe nach Wundnaht wurde eine signifikante Reduktion der SSI-Rate erreicht (9).

Dekolonisierung von mit MRSA besiedelten Wunden

Die Indikation ist gegeben, wenn eine nosokomiale Verbreitung verhindert werden soll oder sich schutzbedürftige Personen im Lebensumfeld des Betroffenen befinden. Während die Dekolonisierung im Vestibulum nasi im Allgemeinen nach 7 Tagen erfolgreich ist, werden auf Wunden zum Beispiel für Mupirocin 2 Wochen empfohlen (10).

Grundsätze zur Anwendung von Antiseptika

Vor jeder Anwendung sind folgende Grundsätze zu beachten:

- ❖ Ohne chirurgische Wundversorgung, das heisst ohne Entfernung von Verunreinigungen, gegebenenfalls in Verbindung mit chirurgischem Débridement beziehungsweise Nekroektomie von abgestorbenem beziehungsweise zerstörtem Gewebe, und bei chronischen Wunden ohne Behandlung der zugrunde liegenden Begleitkrankheit versagt das beste Wundantiseptikum. Deshalb ist als Erstes die Ätiopathogenese der Wunde abzuklären, um gegebenenfalls die Wundheilung beeinträchtigende lokale und systemische Faktoren zu eliminieren.
- ❖ Die Wundbehandlung ist der Wundheilungsphase anzupassen, insbesondere in Hinblick auf die Auswahl der Wundaufgabe.
- ❖ Jeder Wechsel der Wundaufgabe erfordert aseptische Sorgfalt.

Kriterien für die Wirkstoffauswahl

Bei akuten Wunden steht die rasch einsetzende Wirksamkeit des Antiseptikums im Vordergrund, unter Umständen mit erforderlicher Tiefenwirkung (Biss-, Schussverletzung), verbunden mit lokaler Verträglichkeit. Für chronische Wunden kann die Einwirkungszeit für das Erreichen der antiseptischen Wirkung aufgrund wiederholter Applikation und Verbleib auf der Wunde länger sein; im Idealfall sollte die Wundheilung gefördert werden.

Tabelle 2:

Quotient aus IC₅₀ für L929-Zellen und Reduktionsfaktor ≥ lg 3 für mikrobiozide Wirkung (12)

Wirkstoff	E. coli	S. aureus
Octenidin (Oct)	1,7	2,1
Polihexanid (PHMB)	1,5	1,4
Polividon-Iod (PVP-I; bezogen auf I ₂)	0,9	1,0
Chlorhexidindigluconat (Chx)	0,7	0,7
Triclosan	0,2	0,5
Silber (Ag-Protein; bezogen auf Ag)	0,2	0,1
Silbersulfadiazin (Ag ⁺ -Sulfadiazin) und Silbernitrat	nicht kalkulierbar unter Null	

Wirksamkeit

Für akute Wunden ist eine mikrobiozide Wirkung mit breitem Wirkungsspektrum (nur in speziellen Situationen auch viruzid und sporozid) erwünscht. Für chronische Wunden kann sich das Wirkungsspektrum auf grampositive und gramnegative Bakterien beschränken, sofern keine davon abweichende Ätiologie diagnostiziert wurde. Für die Antiseptik sind Wirkstoffe ohne Risiko für eine Resistenzentwicklung, insbesondere ohne Kreuzresistenz zu Antibiotika, auszuwählen.

Die Wirksamkeit von Antiseptika soll bei wundtypischer organischer Belastung innerhalb der deklarierten Einwirkungszeit eine Abtötung des Testorganismus ≥ 3 log₁₀ erreichen (11).

Verträglichkeit

Die Wundverträglichkeit soll jener von Ringer oder Kochsalzlösung oder eines wirkstofffreien Hydrogels entsprechen; im Idealfall soll die Wundheilung gefördert werden. Es trifft der chirurgische Aphorismus zu: Gib nichts in die chronische Wunde, was du nicht ins Auge geben kannst. Sofern zur Wunde benachbarte empfindliche Gewebe exponiert werden könnten (z.B. Knorpel, ZNS-Strukturen, Peritoneum), muss die Verträglichkeit hierfür abgeklärt sein. Ferner sollen keine Sensibilisierungspotenz und kein Anaphylaxierisiko gegeben sein. Schliesslich ist das Risiko von Langzeitnebenwirkungen (Mutagenität, Karzinogenität, Teratogenität) auszuschliessen. Ist der Quotient aus bakteriozider Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber humanen Primärzellen, beides für die gleiche Einwirkungszeit ermittelt, > 1, wird das Antiseptikum in wünschenswerter Weise besser von Zellen als von Bakterien toleriert. Das trifft zu für Oct, Polihexanid (PHMB) und PVP-Iod (Tabelle 2).

Eine noch sensitivere Aussage für eine selektive antiseptische Wirkung ergibt sich, wenn in Kokultur humaner Zellen und Bakterien Letztere abgetötet werden, während die Zellen überleben. Das wurde für Natriumhypochlorit (NaOCl) (13) und PHMB (14) nachgewiesen; dagegen wurde durch Wasserstoffperoxid (WPO) die Proliferation von Fibroblasten unterbunden, während die Bakterien überlebten (15).

Tabelle 3:

Für die Anwendung auf Wunden relevante Merkmale antiseptischer Wirkstoffe

Wirkstoff	Wirkungseintritt	Tiefenwirkung ¹	Resistenzentwicklung	Wundheilung	Knorpelverträglichkeit	Sensibilisierung	Systemische Risiken
Polihexanid	S: langsam P: 0,5–3 h	1	nein	Förderung	< 0,005% (17)	nein (18)	nein (18)
Octenidin	S: rasch P: 5 min–10 h	2 ²		wie Hydrogel bzw. Ringer (16)	nein (17)	nein (19)	nein (19)
Povidon-Iod	S: langsam P: 5–30 min	3		z.T. Hemmung	ja (17)	ja	ja (Schilddrüse)
OCl	S: rasch P: 30 s–5 min ³	2		Förderung	?	nein	nein
Essigsäure	?	2	ja	0,15% Förderung (20)	?	nein	nein
Silberionen	S, P: sehr langsam	3		Hemmung	?	nein	ja
Chlorhexidin	S: langsam	1		keine Hemmung	nein	ja (selten)	?

S = Suspensionstest ohne Belastung (21)
 P = Prüfkörpertest mit Belastung mit S. aureus bzw. P. aeruginosa (22)
 OCl: Natriumhypochlorit/hypochlorige Säure

¹ Da hierzu keine Untersuchungen vorliegen, können derzeit nur aufgrund physikochemischer Eigenschaften hypothetische Aussagen gemacht werden; 1 = oberflächliche Wirkung aufgrund hoher Eiweissbindung; 2 = gewisse Eindringtiefe; 3 = über 2 hinausgehende Eindringtiefe.

² in Kombination mit Phenoxyethanol 2 oder 3.

³ ohne Belastung.

Tabelle 4:

Konzentration (mg/l) zur Erreichung des Reduktionsfaktors > 3,8 (C. albicans) bzw. > 4,8 für die Testbakterien bei 1 Minute Einwirkungszeit (21)

Wirkstoff	S. aureus	P. aeruginosa	C. albicans
Octenidin	10	250	500
PVP-Iod	250	500	5000
Polihexanid	250	500	5000
Chlorhexidin	2000	5000	5000

Tabelle 5:

Einwirkungszeit für Reduktion > 3 log₁₀ im Prüfkörpertest (22)

Prüfpräparat	Belastung	S. aureus	P. aeruginosa
PVP-Iod Lösung (10%)	Zellkulturmedium*	5 min	5 min
	30% Blut	30 min	30 min
Oct-Gel 0,1%	Zellkulturmedium*	5 min	30 min
	30% Blut	3 h	10 h
Oct-Gel 0,05%	Zellkulturmedium*	5 min	30 min
	30% Blut	3 h	10 h
PHMB-Gel 0,04%	Zellkulturmedium*	3 h	30 min
	30% Blut	3 h	3 h
PHMB-Gel 0,02%	Zellkulturmedium*	3 h	3 h
	30% Blut	3 h	3 h

*Zellkulturmedium: Minimal Essential Medium (MEM) + 10% fötales Kälberserum (FBS).

Oct: Ocetenidin; PHMB: Polihexanid; PVP-Iod: Povidon-Iod

Aktuelle Trends

Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften antiseptischer Wirkstoffe (Tabelle 3) zeichnen sich folgende Entwicklungstendenzen ab. Chlorhexidin und zum Teil auch Povidon-Iod werden zunehmend durch Octenidin und Polihexanid ersetzt. Durch Lösung des Stabilitätsproblems ist als neue Option die Kombination Natriumhypochlorit/hypochlorige Säure (NaOCl/HOCl = OCl) verfügbar. Essigsäure gewinnt aufgrund neuer Untersuchungen an Interesse. In ihrer Effektivität umstritten sind silberfreisetzende Verbindungen. Entbehrlich sind Chlorhexidin, Chinoline und Nitrofurale. Obsolet sind Farbstoffe, quecksilberorganische Verbindungen, Wasserstoffperoxid und die lokale Applikation von Antibiotika (1). Das Fragezeichen bei Chlorhexidin in Tabelle 3 zu systemischen Risiken bezieht sich auf die Möglichkeit der Abspaltung des karzinogen wirkenden 4-Chloranilins aus dem Chlorhexidinmolekül.

Octenidin

In-vitro- und tierexperimentelle Befunde: Octenidin übertrifft im quantitativen Suspensionstest ohne Belastung Povidon-Iod (PVP-Iod), Polihexanid und Chlorhexidin deutlich an Wirksamkeit (Tabelle 4) und besitzt eine ausgeprägte remanente Wirkung (23). Auch in der Relation Wirksamkeit/Zytotoxizität ist es PVP-Iod überlegen. Bei Prüfung auf Metallprüfkörpern nach einer Stunde Antrocknung der Testbakterien unter Belastung war allerdings PVP-Iod-Lösung am wirksamsten, vor Polihexanid- und Octenidin-Gel (Tabelle 5). Auch in einem In-vitro-Wundmodell war wiederum PVP-Iod am wirksamsten, vor Octenidin und Polihexanid (24). Allerdings übertraf Octenidin in einem Biofilmmodell mit P. aeruginosa PVP-Iod an Wirksamkeit (25). Ein S.-aureus-Biofilm wurde innerhalb von fünf Minuten nahezu komplett eliminiert (26). Auch an der experimentellen Verbrennungswunde (Ratte) wurden Polihexanid und PVP-Iod gegenüber P. aeruginosa von Octenidin an Wirksamkeit übertroffen (27).

In vitro werden Phagozytose und PDGF durch Octenidin stimuliert (19), was von Vorteil für die Wundheilung sein kann. Bei > 2% mit Octenidin/Phenoxyethanol behandelten Patienten entwickelte sich eine Kontaktdermatitis, wobei sich die Abgrenzung zwischen allergischer und irritativer Reaktion allerdings als problematisch erwies (28).

Aufgrund der geringen Resorption ist keine systemische Gefährdung bei der Anwendung auf Wunden zu befürchten (29).

Klinische Studien: Octenidin ist bei guter Verträglichkeit antiseptisch effektiv und unterstützt bei der Wundspülung die Biofilmentfernung (19). Vor allem als Gel ist es für Verbrennungswunden geeignet. Bei mit multiresistenden Erregern kolonisierten traumatischen Amputations- und Splitterverletzungen konnte nach Ausschluss einer floriden systemischen Infektion durch konsequente antiseptische Wundversorgung mit Octenidin/Phenoxyethanol in Verbindung mit Vakuumversiegelung auf eine Behandlung mit Antibiotika verzichtet werden (30).

Warnhinweis: Kein Einbringen unter Druck in Haut oder in Stichkanäle ohne Abflussmöglichkeit, weil ein Verbleib im Gewebe zu Schädigungen führt (31); dagegen wurden durch Spülung bei lokal begrenzten Haut-Weichteil-Infektionen im Bereich der Hand bei gewährleistetem Abfluss keine Irritationen beobachtet (32).

Kontraindikationen: Peritonealspülung, In-vitro-Applikation, Allergie, Anwendung auf hyalinem Knorpel und auf ZNS-Strukturen (Letzteres ist nicht untersucht, aber für Chlorhexidin bekannt und daher bis zum negativen Abschluss für Octenidin angebracht) (19).

Polihexanid

In-vitro- und tierexperimentelle Befunde: Die Wirksamkeit unterscheidet sich nicht wesentlich von Octenidin. Bemerkenswert ist, dass Polihexanid intrazellulär multiresistente Staphylokokken (MRSA) durch direkte Interaktion mit den Bakterien innerhalb von Keratinozyten abzutöten vermag (33). Gegen P. aeruginosa ist die Wirksamkeit auch in Gegenwart von 4%-Albumin (34), 4,5%-Blut + 4,5%-Albumin (35) und von Wundflüssigkeit gegeben, wobei zugleich die Expression von Elastase gehemmt wird (36). In der Zellkultur und beim Schwein wird die Wundheilung gefördert (37).

Die Kapillardichte wurde beim M. cremaster (Ratte) sowohl bei Einwirkung von Polihexanid als auch von Octenidin erhöht, während der Arteriolendurchmesser nur bei Polihexanideinwirkung vergrößert wurde (38).

Die Einstufung durch die Europäische Chemikalienagentur (ECHA) in Kategorie 2 «kann vermutlich Krebs erzeugen» entbehrt der wissenschaftlichen Grundlage (Begründung in [39]). Bei bestimmungsgemäßer antiseptischer Anwendung kann eine Gesundheitsgefährdung ausgeschlossen werden.

Klinische Studien: Polihexanid ist bei guter Verträglichkeit antiseptisch effektiv, auch gegen multiresistente Staphylokokken (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) (37), kann als Lösung zur Wundreinigung eingesetzt werden und ist zur Antiseptik bei kritisch kolonisierten beziehungsweise infizierten chronischen Wunden einschliesslich Verbrennungswunden geeignet (37, 40–44). Durch mit 0,2%-Polihexanid imprägnierte Wundaufgaben wurden auf die Haut aufgebraute S. epidermidis innerhalb von 24 Stunden komplett eliminiert (45), was tierexperimentell für P. aeruginosa bestätigt wurde (46). Wundaufgaben unterscheiden sich in der Zytotoxizität nicht von der Polihexanid-freien Auflage (47).

Warnhinweise und Kontraindikationen: Vom Grundsatz gelten die gleichen Einschränkungen wie für Octenidin; da mit Polihexanid keine Anwendung bei Stichverletzungen vorgenommen wurde, wird diese Kontraindikation aus dem ähnlichen Molekülverhalten abgeleitet.

Natriumhypochlorit/hypochlorige Säure (OCl)

Nachdem es gelungen ist, die Kombination von NaOCl/HOCl zu stabilisieren, liegt eine kostengünstige ökologische Neuentwicklung vor, weil zur Gewinnung wässrige NaCl-Lösung elektrochemisch umgesetzt wird. Der derzeit übliche Wirkstoffgehalt beträgt je 0,004% NaOCl und HOCl.

OCl⁻ entsteht als Wirkprinzip bei der Phagozytose enzymvermittelt durch Myeloperoxidase, Eosinophilenperoxidase und Superoxiddismutase und repräsentiert damit im Unterschied zu oberflächenaktiven Wirkstoffen einen physiologischen Wirkungsmechanismus (48).

In-vitro- und tierexperimentelle Befunde: Ohne Belastung ist OCl hoch effektiv gegen vegetative Bakterien, Bakteriosporen, Aspergillen, Oozysten von Cryptosporidien und behüllte Viren. In der Wirksamkeit gegen Biofilme war die Kombination Polihexanid/Betain etwas geringer wirksam als OCl (79). Im Wirkungseintritt übertrifft es Povidon-Iod, Octenidin und Polihexanid (50, 51). Es ist davon auszugehen, dass die Wirksamkeit durch Belastung reduziert wird; dem kann durch ausgiebige beziehungsweise wiederholte Spülung begegnet werden. Bei experimenteller Peritonitis der Ratte wurde die Überlebensrate im Vergleich zu NaCl ohne Nebenwirkungen erhöht (52). Die Hemmung der Zytokinfreisetzung von Mastzellen kann zur antiinflammatorischen Wirkung beitragen (53).

Verträglichkeit: An der Chorioallantoismembran erwies sich OCl als nicht oder kaum reizend und wurde noch besser als Polihexanid toleriert (Kramer, unveröff.). Auch im 3-D-Hautmodell ergab sich kein Anhalt für Zytotoxizität (54). Die Spülung infizierter chronischer Wunden wurde ohne Unverträglichkeit toleriert (55).

Es gibt keinen Hinweis auf toxische Risiken, geprüft nach FDA-Standards (56). Für NaOCl besteht kein Anhalt für eine karzinogene Gefährdung (57, 58).

Klinische Studien: Kasuistiken berichten über die Eradikation von MRSA-Infektionen der Haut und der Schädelbasis, die Eradikation von MRSA, P. aeruginosa und E. coli bei chronischen diabetischen Ulzera sowie über die erfolgreiche adjuvante Anwendung bei nekrotisierender Weichteilinfektion, Osteitis und Osteomyelitis (59–62). Bei Peritonitis, zum Teil mit Peritonealabszess, war nach täglich zweimaliger Irrigation für 9 bis 12 Tage nach 3 bis 7 Tagen kein Bakterienachweis mehr möglich (63). Bei Peritonitis wurden postoperative Komplikationen einschliesslich SSI ohne Unverträglichkeiten reduziert (64).

Povidon-Iod

Je nach Testmodell ist die Wirksamkeit in vitro vergleichbar mit Octenidin und Polihexanid oder geringer (Tabellen 4 und 5). Da PVP-Iod bezüglich Biokompatibilität Octenidin und Polihexanid unterlegen ist, eine hohe Sensibilisierungspotenz besitzt und resorptive Nebenwirkungen für die Schilddrüse beachtet werden müssen, ist es in den letzten Jahren zu reduzierter Anwendungsbreite gekommen.

Empfehlungen zur Wundantiseptik

- ❖ Die Kombination Octenidin/Phenoxyethanol (Lösung) ist für akute kontaminierte traumatische (einschliesslich mit MRSA kolonisierter) Wunden insbesondere bei erforderlicher Tiefenwirkung geeignet. Zur Behandlung chronischer Wunden sind Zubereitungen mit 0,05%-Octenidin zu bevorzugen, die als Gel oder Lösung mit Zusatz des oberflächenaktiven Ethylhexylglycerols verfügbar sind.
- ❖ Aufgrund der Wundheilungsförderung ist Polihexanid als Wirkstoff der ersten Wahl für infizierte chronische Wunden und für Verbrennungswunden anzusehen. Eine Senkung der SSI-Rate war erreichbar durch Wundspülung traumatischer kontaminierter Wunden nach primärem Wunddébridement (65), durch Antiseptik im Eintrittsbereich des Fixateur externe (66) und mit Polihexanid-getränkten Wundaufgaben postoperativ auf die OP-Wunde in der Herzchirurgie (67). Aufgrund der Studiendesigns (retrospektiv bzw. Kohortenstudie) beziehungsweise des geringen Stichprobenumfangs bedürfen diese Anwendungen der weiteren Absicherung.
- ❖ OCl ist Mittel der Wahl zur intensiven antiseptischen Reinigung verschmutzter traumatischer Wunden und zur wiederholten antiseptischen Reinigung chronischer Wunden bis zum Abschluss der Reinigungsphase. Dabei wird auch MRSA eradiziert. Sofern das Risiko der Exposition mit ZNS-Strukturen gegeben ist, kann OCl eingesetzt werden. Bei septischer Peritonitis ist OCl zur Peritonealspülung einsetzbar.
- ❖ PVP-Iod ist entbehrlich für chronische Wunden (68), aber in Kombination mit Alkoholen aufgrund der Penetration in die Wunde nach wie vor als Mittel der Wahl für Stich-, Schnitt- und Schussverletzungen anzusehen (4).

Perspektiven

Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) mit Instillation von Antiseptika (NPWTi)

Da die NPWT keine direkte antimikrobielle Wirksamkeit besitzt, ist es bei hoher Besiedelungslast in der Wunde vielversprechend, alternierend Antiseptika zu instillieren. NPWT

Tabelle 6:

Fazit bisheriger klinischer Studien

Merkmal	NaOCl/ HOCl	Octenidin	Polihexanid
antiseptisch effektiv	ja	ja	ja
verträglich	ja	ja	ja
Wundheilungs-förderung	ja*	keine Hemmung	ja
Peritonealspülung bei sept. Peritonitis	möglich	kontra-indiziert	kontra-indiziert
Exposition ZNS-Strukturen	verträglich	kontra-indiziert	kontra-indiziert
Überlegen im Vergleich zu			
Silberionen	tendenziell	signifikant	signifikant
PVP-Iod	signifikant	tendenziell	histologisch eindeutig überlegen
Chlorhexidin	keine Studie	keine Studie	signifikant

*Aus dem klinischen Vergleich mit NaCl abgeleitet.

Wegen mehr als 100 ausgewerteter Quellen wird auf die Zitation verzichtet.

fördert aufgrund des feucht-warmen Milieus in Verbindung mit Unterdruck die Wundheilung bei nahezu unbegrenzter Drainagekapazität. Günstige Ergebnisse mehrerer kleiner Studien mit Polihexanid, Octenidin, OCl und Essigsäure bedürfen der Bestätigung.

Essigsäure

Die Auslotung der Effektivität essigsäurebasierter Antiseptika (0,25–1%) ist insbesondere wegen der Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa*, der fehlenden Wundheilungshemmung, der Azidität und des physiologischen Charakters des Wirkstoffs aussichtsreich (69, 70).

Physikalische körperwarme Atmosphärenplasmen (KAP)

Physikalisches Plasma wird zwischen zwei elektrisch geladenen Hochfrequenzelektroden als flammenartiger Strahl aus einer Düse herausgetrieben (Plasma-Jet), oder es entsteht in einem elektrischen Spannungsfeld zwischen Gerät und zu behandelnder Hautoberfläche (Dielectric-Barrier-Discharge- [DBD-]Plasma). Die Kombination von DBD und Jet führte zur Entwicklung der Entfernung von Biofilmen mittels Oberflächenentladung (Surface Micro Discharge, SMD). Mit der Entwicklung transportabler Geräte eröffnen sich vielfältige Möglichkeiten zur Anwendung in der Medizin. Diese fokussieren sich zurzeit auf die Therapie chronischer Wunden (71) und von Tumoren (72) sowie auf die Entfernung von Biofilmen auf Implantaten (73).

KAP besteht aus geladenen Teilchen (Elektronen, Ionen), reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffmolekülen einschliesslich Wasserstoffperoxid, angeregten Atomen und Molekülen (z.B. Singulett-Sauerstoff), freien Radikalen, Photonen und

elektromagnetischen Feldern. Der Hypothese zur systematischen Untersuchung von KAP zur Wundbehandlung liegen folgende Sachverhalte zugrunde (74):

- ❖ Jeder Heilungsprozess verbraucht Energie.
- ❖ Das Zentrum chronischer Wunden ist hypoxisch und hypotherm, defizitäre Energiebereitstellung im Gewebe behindert die Wundheilung.
- ❖ Erhöhte Gewebetemperatur (> 38 °C), erhöhter Sauerstoffpartialdruck und erhöhte Durchblutung fördern die Wundheilung.
- ❖ In der Wunde befindliche geschädigte Zellen hemmen die Wundheilung.
- ❖ Kritische Kolonisation/Biofilmbildung beziehungsweise Infektion blockiert die Wundheilung.
- ❖ Endotoxinabsorption oder -bindung ist ein Adjuvans für die Wundheilung.
- ❖ Durch im KAP enthaltene Radikale wird der Heilungsprozess der chronischen Wunde über das Zwischenstadium der akuten Entzündung in Gang gesetzt.
- ❖ Die Existenz induzierter Ströme sowie die den elektrischen Signalen zugrunde liegende Ionenverteilung sind von entscheidender Bedeutung für die Steuerung der Zellmigration und Zellteilung am Wundrand.

Bei chronischen Wunden verschiedener Haustierarten wurde ausnahmslos komplette Heilung erzielt (75). Beim humanen Ulkus stimulierte KAP den Heilungsprozess stärker als Oct/Phen, obwohl Letzteres antiseptisch wirksamer ist und KAP keine remanente Wirkung besitzt (76). In keinem Fall wurden unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet. Da der Säugetierorganismus über vielfältige Entgiftungsmöglichkeiten für Sauerstoff- und Stickstoffradikale verfügt und die Lebensdauer der KAP-Bestandteile sowie die Eindringtiefe mit 60 µm unkritisch sind (77), ist nicht zu erwarten, dass die superfizielle Behandlung von Wunden mit Langzeitrissen verbunden ist. Übereinstimmend dazu ergab sich für die von uns verwendete Quelle kein Anhalt für Mutagenität (76). Bevor jedoch das Risiko der karzinogenen Potenz nicht abgeklärt ist, ist der Einsatz der Plasmaquelle zur Wundbehandlung beim Menschen ethisch nicht vertretbar (78). ❖

Prof. Dr. med. Axel Kramer
 Geschäftsführender Direktor
 Institut für Hygiene und Umweltmedizin
 Universitätsmedizin Greifswald
 Walter-Rathenau-Strasse 49 A
 D-17475 Greifswald
 E-Mail: kramer@uni-greifswald.de

Interessenkonflikte: keine

Literatur unter www.arsmedici.ch

Literatur:

- Kramer A, Assadian O, Below H, Willy C: Wound antiseptics today – an overview. In: Willy C (ed) Antiseptics in surgery – update 2013. Lindqvist, Berlin 2013; 85–111.
- Kramer A, Kremer J, Assadian O, Schneider I et al.: The classification of antiseptic products to be administered to wounds – another borderline case between medicinal products and medical devices? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(12): 677–692.
- 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): 245–255.
- Kramer A, Assadian O, Frank M et al.: Prevention of post-operative infections after surgical treatment of bite wounds. *GMS Krankenhaushyg Interdiszip* 2010; 5(2): Doc12.
- Rothe K, Tsokos M, Handrick W: Tier- und Menschenbissverletzungen. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(25): 433–443.
- Habild G, Bruck JC: Primärvorsorgung von Verbrennungswunden. *GMS Krankenhaushyg Interdiszip* 2006; 1(1):Doc25.
- Roth B, Assadian O, Wurmitzer F, Kramer A: Surgical site infections after primary antiseptic cleansing of dirty-contaminated wounds by polyhexanide, PVP iodine resp. hydrogen peroxide. *GMS Krankenhaushyg Interdiszip* 2007; 2(2): Doc58 (20071228).
- 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.
- Gaspard F et al.: Impact of an Antimicrobial Dressing in Reducing Surgical Site Infections in Cardiac Surgery Patients. *Wounds* 2013;25(7):178–85.
- Kauffman CA, Terpenning MS, He X et al.: Attempts to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a long-term care facility with the use of mupirocin ointment. *Am J Med* 1993;94: 371–378.
- Pitten FA, Werner HP, Kramer A: A standardized test to assess the impact of different organic challenges on the antimicrobial activity of antiseptics. *J Hosp Inf* 2003; 55: 108–115.
- Müller G, Kramer A: Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(5): 1281–1287.
- Crabtree TD, Pelletier SJ, Pruett TL: Surgical Antisepsis. In: Block SS, ed. *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2001: 919–934.
- Wiegand C, Abel M, Ruth P et al.: HaCaT keratinocytes in co-culture with *Staphylococcus aureus* can be protected from bacterial damage by polyhexanide. *Wound Repair Regen* 2009; 17(5): 730–738.
- Wilson JR, Mills JG, Prather ID et al.: A toxicity index of skin and wound cleansers used on in vitro fibroblasts and keratinocytes. *Adv Skin Wound Care* 2005; 18(7): 37–38.
- Eisenbeiss W, Siemers F, Amsberg G et al.: 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): 71–79.
- Müller G, Kramer A: Effect of selected wound antiseptics on adult articular cartilage (bovine sesamoid bone) in the presence of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Res* 2005; 23(1): 127–133.
- Hübner NO, Siebert J, Kramer A: Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol* 2010; 23(5): 244–258.
- Hübner NO, Siebert J, Kramer A: Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol* 2010; 23(5): 244–258.
- Kramer A, Reichwagen S, Widulle H et al.: Organische Carbonsäuren. In: Kramer A, Assadian O (Hrsg): *Wallhäusers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung*. Stuttgart: Thieme, 2008, 690–710.
- Koburger T, Hübner NO, Braun M et al.: Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(8): 1712–1719.
- Schedler K, Assadian O, Brautferger U et al.: Proposed phase 2/ step 2 in-vitro test on basis of EN 14561 for standardised testing of the wound antiseptics PVP-iodine, Chlorhexidine digluconate, Polyhexanide and Octenidine dihydrochloride. *JAC*, in rev.
- Müller G, Langer J, Siebert J et al.: residual antimicrobial effect of chlorhexidine digluconate and octenidine dihydrochloride on reconstructed human epidermis. *Skin Pharmacol Physiol* 2014; 27: 1–8.
- Forstner C, Leitgeb J, Schuster R et al.: Bacterial growth kinetics under a novel flexible methacrylate dressing serving as a drug delivery vehicle for antiseptics. *Int J Mol Sci*. 2013; 14: 10582–10590.
- Junka A, Bartoszewicz M, Smutnicka D et al.: Efficacy of antiseptics containing povidone-iodine, octenidine dihydrochloride and ethacridine lactate against biofilm formed by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* measured with the novel biofilm-oriented antiseptics test. *Int Wound J* 2014; 11(6): 730–734.
- Cutting K, Westgate S: The use of cleansing solutions in chronic wounds. *Wound UK* 2012; 8(4): 130–133.
- Uygun F, Özyurt M, Evinc R et al.: Comparison of octenidine dihydrochloride (Octenisept®), polyhexanide (Prontosan®) and povidone iodine (Betadine®) for topical antibacterial effects in *Pseudomonas aeruginosa*-contaminated, full-skin thickness burn wounds in rats. *Cent Eur J Med* 2008; 3(4): 417–421.
- Calow T, Oberle K, Bruckner-Tuderman L et al.: Contact dermatitis due to use of Octenisept in wound care. *JDDG* 2009; 7(9): 759–765.
- Stahl J, Braun M, Siebert J et al.: The percutaneous permeation of a combination of 0,1% octenidine dihydrochloride and 2% 2-phenoxyethanol (Octenisept®) through skin of different species in vitro. *BMC Vet Res* 2011; 7: 44.
- Klein D, Becker D, Urbach M et al.: Versorgung lybischer Kriegsverletzter am Bundeswehrkrankenhaus Hamburg unter spezieller Berücksichtigung der Hygienemaßnahmen. *Wehrmed Wehrpharm* 2013; 1: 52–54.
- Höning HJ: Erfahrungen bei der Anwendung von Octenisept® zur Wundantiseptis. *HygMed* 2012; 37 (9): 360–362.
- Siemers F, Stang FH, von Wild T et al.: Erfahrungen mit der lokalen Anwendung von Octenidin-Spüllösung bei der operativen Versorgung von Handinfektionen. Abstracts 52. Kongr DGH, <http://www.egms.de/static/en/meetings/dgh2011/11dgh41.shtml>
- Kamaruzzaman NF, Firdessa R, Good L: Bactericidal effects of polyhexamethylene biguanide against intracellular *Staphylococcus aureus* EMRSA-15 and USA 300. *J Antimicrob Chemother* 2016; doi:10.1093/jac/dkv474.
- Fabry WH, Kock HJ, Vahlensieck W: Activity of the antiseptic polyhexanide against gram-negative bacteria. *Microb Drug Resist* 2014; 20(2): 138–143.
- Koburger T, Müller G, Eisenbeiss W et al.: Microbicidal activity of polyhexanide. *GMS Krankenhaushyg Interdiszip* 2007; 2(2): Doc44 (20071228).
- Werthén M, Davoudi M, Sonesson A et al.: *Pseudomonas aeruginosa*-induced infection and degradation of human wound fluid and skin proteins ex vivo are eradicated by a synthetic cationic polymer. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54 (4): 772–779.
- 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.
- Goertz O, Hirsch T, Ring A et al.: Influence of topically applied antimicrobial agents on muscular microcirculation. *Ann Plast Surg* 2011; 67 (4): 407–412.
- Kramer A, Assadian O: Kommentar zum Beitrag »Polihexanid – Rechtsaspekte einer Risikoeinschätzung« von Volker Grosskopf und Michael Schanz in: *RDG* 2015, 12 (3), S. 148–149. *Rechtsdepesche* 2015; 12(4): 200–203.
- Butcher M. PHMB: an effective antimicrobial in wound bioburden management. *Brit J Nurs* 2012; 21(12) (tissue viability Suppl): S16–21.
- Cutting KF: Addressing the challenge of wound cleansing in the modern era. *Brit J Nurs* 2010; 19(11) (Tissue Viability Suppl): S1–5.
- Lenselink E, Andriessen A: A cohort study on the efficacy of a polyhexanide-containing biocellulose dressing in the treatment of biofilms in wounds. *J Wound Care* 2011; 20(11): 534, 536–539.
- Barrett S, Battacharyya M, Butcher M et al.: Consensus document: PHMB and its potential contribution to wound management. *Wounds UK* 2010; 6: 1–15.
- Eberlein T, Kanis J: Use of a cellulose PHMB dressing in clinical practice. *London: Wounds Int*, 2014. www.woundsinternational.com
- Reitsma AM, Rodeheaver GT: Effectiveness of a new antimicrobial gauze dressing as a bacterial barrier. 2000. Report prepared for Tyco Healthcare. <http://www.covidien.com/medicalsupplies/imageServer.aspx?contentID=20537&contentType=application/pdf>
- Cazzaniga A, Serralla V, Davis S et al.: The effect of an antimicrobial gauze dressing impregnated with 0.2-percent polyhexamethylene biguanide as a barrier to prevent *Pseudomonas aeruginosa* wound invasion. *Wounds* 2002; 14(5): 169–176.
- Davis S, Mertz PM, Cazzaniga A et al.: The use of new antimicrobial gauze dressings: effects on the rate of epithelialization of partial-thickness wounds. *Wounds* 2002; 14: 252–256.
- Wang L, Bassiri M, Najafi R et al.: Hypochlorous acid as a potential wound care agent. Part I. Stabilized hypochlorous acid: a component of the inorganic armamentarium of innate immunity. *J Burn Wounds* 2007; 6: 65–79.
- Nanashimah A, Yamaguchi H, Sawai T et al.: Treatment of surgical site infection with aqua oxidation water: Comparison with povidone iodine. *Acta Medica Nagasakiensis* 2001; 46: 33–37.
- Landa-Solis C, González-Espinosa D, Guzmán-Soriano B et al.: Microcyn: a novel super-oxidized water with neutral pH and disinfectant activity. *J Hosp Infect* 2005; 61(4): 291–299.
- Aggarwal R, Goel N, Chaudhary U et al.: Evaluation of microbiocidal activity of super-oxidized water on hospital isolates. *Ind J Pathol Microbiol* 2010; 53(4): 757–759.
- Kubota A, Nose K, Yonekura T et al.: Effect of electrolyzed strong acid water on peritoneal irrigation of experimental perforated peritonitis. *Surg Today* 2009; 39(6): 514–517.
- Medina-Tamayo J, Sánchez-Miranda E, Balleza-Tapia H et al.: Super-oxidized solution inhibits IgE-antigen-induced degranulation and cytokine release in mast cells. *Int Immunopharmacol* 2007; 7(8): 1013–1024.
- D'Atanasio N, Capezone de Joannon A, 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(10): 265–273.
- Allie DE: Clinical Experience with a new and stable super-oxidized water in wound treatment. *Wounds* 2006; (Suppl): 3–6
- Gutiérrez AA: The science behind stable, super-oxidized water. *Wounds* 2006 (Suppl): 7–10.
- Hasegawa R, Takahashi M, Kokubo T et al.: Carcinogenicity study of sodium hypochlorite in F344 rats. *Food Chem Toxicol* 1986; 24(12): 1295–1302.
- Kurokawa Y, Takayama S, Konishi Y et al.: Long-term in vivo carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite, and sodium chlorite conducted in Japan. *Environ Health Perspect* 1986; 69: 221–235.

59. Sekiya S, Ohmori K, Harii K. Treatment of infectious skin defects or ulcers with electrolyzed strong acid aqueous solution. *Artif Organs* 1997; 21(1): 32–38.
60. Küster I, Kramer A, Bremert T et al.: Eradication of MRSA skull base ostitis by combined treatment with antibiotics and sinonasal irrigation with sodium hypochlorite. *Europ Arch Otorhinolaryngol* 2015.
61. Bongiovanni CM: Superoxidized water improves wound care outcomes in diabetic patients. *Diabetic Microvasc Compl Today* 2006: 11–14.
62. Tata MD, Kwan KC, Abdul-Razak MR et al.: Adjunctive use of superoxidized solution in chest wall necrotizing soft tissue infection. *Ann Thor Surg* 2009; 87(5): 1613–1614.
63. Inouc Y, Endo S, Kondo K et al.: Trail of electrolyzed strong acid aqueous solution in the treatment of peritonitis and in abscesses. *Artif Organs* 1997; 21(1): 28–31.
64. Garg PK, Kumar A, Sharda VK et al.: Evaluation of intraoperative peritoneal lavage with super-oxidized solution and normal saline in acute peritonitis. *Arch Int Surg* 2013; 3:43–48.
65. 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).
66. 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): 610–615.
67. Gaspard F, Brassard P, Alamet T et al.: Impact of an antimicrobial dressing in reducing surgical site infections in cardiac surgery patients. *Wounds* 2013; 25(7): 178–185.
68. Vermeulen H, Westerbos SJ, Ubbink DT: Benefit and harm of iodine in wound care: a systematic review. *J Hosp Infect* 2010; 76(3): 191–199.
69. Nagoba BS, Selkar SP, Wadher BJ et al.: Acetic acid treatment of pseudomonal wound infections – a review. *J Infect Public Health* 2013; 6(6): 410–415.
70. Madhusudhan VL: Efficacy of 1% acetic acid in the treatment of chronic wounds infected with *Pseudomonas aeruginosa*: prospective randomised controlled clinical trial. *Int Wound J* 2015, doi: 10.1111/iwj.12428
71. 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: 11–18.
72. Partecke LI, Evert K, Haugk J et al.: Tissue Tolerable Plasma (TTP) induce apoptosis in the human pancreatic cancer cell line Colo-357 in vitro and in vivo. *BMC Cancer* 2012; 12(1): 473.
73. Fricke K, Koban I, Tresp H et al.: Atmospheric pressure plasma: a high-performance tool for the efficient removal of biofilms. *PLoS One* 2012; 7(8): e42539.
74. Kramer A, Hübner NO, Weltmann KD et al.: Polypragmasia in the therapy of infected wounds – conclusions drawn from the perspectives of low temperature plasma technology for plasma wound therapy. *GMS Krankenhaushyg Interdiszip* 2008; 3(1): Doc13 (20080311).
75. Bender C, Hübner NO, Weltmann KD et al.: Tissue tolerable plasma and polihexanide: Are synergistic effects possible to promote healing of chronic wounds? In vivo and in vitro results In: Machala Z, Hendsel K, Akishev Y (eds) *Plasma for Bio-Decontamination, Medicine and Food Security; NATO Science for Peace and Security Series – A: Chemistry and Biology*, Springer, Dordrecht, 2012: 312–314.
76. Ulrich C, Kluschke F, Patzelt A et al.: Clinical use of cold atmospheric pressure argon plasma in chronic leg ulcers: a pilot study. *J Wound Care* 2015; 24(5): 196–203.
77. Kluge S, Bekeschus S, Bender C et al.: Investigating the in vivo mutagenicity of a cold atmospheric pressure argon plasma jet in an HET-MN model. *PLoS One* 2016, in rev.
78. Kramer A, Conway BR, Meissner K et al.: Application of cold atmospheric pressure plasma on animated tissues - medical drug or medical device? submitted
79. D'Atanasio N, Capezone de Joanno A et al.: A new acid-oxidizing solution: Assessment of its role on methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) biofilm morphological changes. *Wounds* 2015; 27(10): 265-273.