

Toimeainete valiku üldised soovitused haavade antiseptikaks

Euroopa haavaravi konsensuse raport (2004)

Võtmesõnad:

Haavade antiseptika, polüvidoon-jood, oktenidiinvesinikkloriid, polüheksaniid, lokaalsed antibiootikumid.

Kokkuvõte

Nüüdisaegses kirjanduses ilmunud andmete põhjal ja kliinilisi kogemusi arvestades võrreldakse praegusel ajal peamiselt antiseptiliseks profülaktikaks ja haavainfektsioonide raviks kasutatavaid toimeaineid. **Akuutsete** infitseeritud või koloniseeritud haavade puhul on **põhimõtteliselt samaväärsed PVP-jood ja oktenidiinil** baseeruvad antiseptikumid, kusjuures eraldi on välja toodud mõlema toimeaine eripärad ja tugevused. **Krooniliste** raskesti paranevate haavade puhul on esimese valiku toimeaine **polüheksaniid**. Loetletud on ka haavade antiseptikaks mittesobivad vahendid.

1. Eesmärk

Kaasaegse teaduse seisukohtade ja kliiniliste kogemuste põhjal peavad erinevate teadusharude ja maade spetsialistid andma haigusjuhust lähtuvalt soovitusi antiseptiliste toimeainete eesmärgipäraseks kasutamiseks akuutsetel ja kroonilistel haavadel. Takistuseks osutus see, et tänaseni ei ole läbi viidud randomiseeritud kliiniliselt kontrollitud topeltpimeuuringuid üldtunnustatud parameetritega, võrdlemaks antiseptilise haavaravi kahte meetodit, mis võimaldaksid anda hinnanguid spetsiifilise uuringu alusel. Esimeseks sammuks selles suunas on prospektiivne, ühekeskuseline, randomiseeritud, kontrollitud ja paralleelgruppides läbiviidud, osaliselt avatud kliiniline uuring, kus kasutati liposomaalset PVP-joodi hüdrogeelina või kloorheksidiini sisaldavat marlisidet infitseerumata värsketel *mesh graft* siirikutel 3 päeva (põletushaavade puhul) või 5 päeva jooksul (teiste haavade puhul) 21 või 14 patsiendil. Siinjuures osutus hüdrogeel märkimisväärselt paremaks marlisidemest tänu tugevamale toimele neoepitelisatsiooni faasis³². Kuna andmed haavaantiseptikumide kohta on mitterahuldavad, selgitatakse järgnevalt välja toimeaine, mis vastab kõige paremini nõuetele, nagu kindel lai toimespekter, toime kiire saabumine, efektiivsus orgaaniliste lisandite korral, haavaparanemise soodustamine, piisav raku- ja koetaluvus, allergeensuse, anafülaksia ja resorptiivsete riskide ning resistentsuse kujunemise puudumine. Lõppjärelused põhinevad eeskätt efektiivsuse ja taluvuse *in vitro* leidudel ning kliinilistel kogemustel.

2. Haavade antiseptika näidustused

Haava antiseptikume tohib kasutada ainult täpselt näidustusest lähtuvalt. Vastasel korral võivad tekkida haavaparanemise häired.

Haavade vähene mikrobiaalne kontaminatsioon või kolonisatsioon esineb praktiliselt alati, on ajaliselt sõltuv avatud operatsiooni pinnast ja üldhinnangu põhjal tähtsusetu

haavaparanemise protsessi suhtes, erandiks on nt isheemilised haavad diabeetilise jalahaavandi puhul või haava kolonisatsioon MRSA-ga (metitsilliinresistentne *Staphylococcus aureus*), mida tuleb kindlasti ravida hospitaliseeritud patsientidel mikroobide saneerimise käigus, kuna vastasel korral toimub möödapääsmatult rekolonisatsioon sõltuvalt vastupanuvõimest, virulentsusest ja sissetunginud mikroobide kogusest⁵⁷. Põletushaavadega patsientide ravimisel on hädavajalik haavainfektsioonide varajane preventatsioon suurte haavapindade arvatava kontaminatsiooni korral. Kuigi põletushaavad on peaaegu mikroobivabad, on surnud koed ja moodustuv eksudaat ideaalne sööde bakteritele ja seentele⁶⁹.

Haigustekitajatega saastunud traumaatilisi haavu kui ka infitseeritud haavu, millega kaasnevad üldised kliinilised sümptomid, tuleb antiseptiliselt ravida järgmistel põhjustel:

- Senikaua kui haav on koloniseeritud, võib kujuneda infektsioon.
- Senikaua kui haav on infitseeritud, ei lõpe või aeglustub (puudulik paranemine) haava paranemisprotsess.
- Haavainfektsioon võib süveneda ja ebasoodsas olukorras kujuneda sepsiseks.
- Multiresistentsete mikroobide (nt MRSA) poolt koloniseeritud või infitseeritud haav tuleb saneerida, et takistada mikroobide paljunemist.

Haavainfektsioonide puhul eristatakse primaarset ja sekundaarset haavainfektsiooni. Traumaatilised vigastused, eeskätt hammustushaavad, liiklustraumad ja torkevigastused, on primaarse kontaminatsiooni mehhanismi tõttu (mikroobi kandumine sügavale) infektsioonist äärmiselt ohustatud. Sel põhjusel on saastunud vigastushaavade esmane antiseptiline hooldus haavainfektsiooni profülaktika eelduseks. Primaarsete infektsioonide erijuhuna tuleb vaadelda postoperatiivseid haavainfektsioone, mis üldjuhul tekivad operatsiooni ajal.

Sekundaarsete haavainfektsioonide korral infitseeritakse juba olemasolev haav (nt krooniline haavand, sekundaarselt paranevad haavad, põletushaavad).

Diagnoositud haavainfektsioonide korral tuleb kinni pidada järgmistest põhimõtetest:

- Lokaalselt piirdunud infektsioone tuleb ravida antiseptikumidega.*)
- Haavainfektsioone algava üldinfektsiooniga kui ka selgelt väljendunud süsteemset infektsiooni (sepsis) tuleb ravida süsteemsete antibiootikumidega, vajaduse korral kombineeritult antiseptikumidega.

*) Erandiks on teatud infektsioonid, mille puhul tuleb arvestada kiire eluohtliku generaliseerumisega, nagu näiteks stafülokokkinfektsioon karbunkulina kesknärvisüsteemi viivate veenide ja lümfiteede piirkonnas (enamasti ülalõualuu piirkonnas) kui ka streptokokkidest põhjustatud äge nekrotiseeruv fastsiit. Neid vorme ravitakse alati varakult suurte süsteemsete annustega ja täiendavalt antiseptiliselt. Kõikidel juhtudel tuleb kõigepealt kirurgiliselt saneerida haiguskolle.

3. Haavade antiseptilised toimeained

3.1. Toimeained lühiajaliseks kasutamiseks mikrobiaalse kontaminatsiooni korral (nt pärast traumat) või koloniseeritud või infitseeritud akuutsetel haavadel.

Eesmärgiks on haigustekitaja eliminatsioon peale kontaminatsiooni või vastavalt kolonisatsiooni või infektsiooni korral.

Toimeaine valiku kriteeriumiteks on kindel bakteritsiidne toime vastavate haigustekitajate suhtes, toime kiire saabumine ning piisav objektiivne ja subjektiivne taluvus ilma kliiniliselt oluliste kõrvaltoimeteta^{1,2}.

Traumaatiliste või infitseeritud haavade hoolduse põhimõtte seisneb haava kirurgilises puhastamises nekrootilisest või kahjustunud koest koos järgneva antiseptika ja haava sidumisega¹⁻⁴. Kahjuks tehakse ikka ja jälle viga, et haava töödeldakse primaarselt antiseptiliselt või tahetakse farmakoloogiliselt soodustada granulatsiooni ja epitelisatsiooni (salvide ja haavakatetega), ilma haavade eelneva kirurgilise, ensümaatilise või probleemsete haavade korral biokirurgilise puhastamiseta (ravi tõukudega).

Kui hilisstaadiumis ilmneb haavaparanemise häirena kuiv nekroos, on vale igasugune lokaalne ravi peale kirurgilise nekrosektoomia. Kui haav on puhas, vaba katetest ja koorikutest, tuleb soodustada granulatsiooni. Kui haava põhi on täitunud granulatsioonikoega, tuleb stimuleerida epitelisatsiooni.

Saastunud vigastushaavade puhul piisab hea ligipääsu ja säilinud koeperfusiooni korral üldjuhul ühekordsest antiseptikast. Kliiniliselt väljendunud haavainfektsiooni korral on antiseptiliste vahendite kasutamine vajalik senikaua, kui esinevad haavainfektsiooni sümptomid, st üldjuhul mitte kauem kui 2-6 päeva⁵.

Polüvidoon-jood

Polüvidoon-joodil on kindel bakteritsiidne toime grampositiivsete ja gramnegatiivsete bakterite, seente ja algloomade suhtes, pikema toimeaja korral ka spooride¹² ja mitmesuguste viiruste vastu.

Jodofooride eeliseks on kiirelt avalduv bakteritsiidne toime (ilma orgaanilise lisandita 30 sek jooksul *in vitro*), mis ei erine oktenidiinist^{7,9, 15-17}. Toime kestab senikaua, kui on näha joodi olemasolu pruuni värvuse järgi.

Sõltuvalt lisanditest on täheldatud järgmisi eripärasid. Nii PVP-joodi kui oktenidiini/fenoksüetanooli kombinatsiooni puhul säilib lahjenduses 1:20 1-tunnise toimeaja jooksul efektiivsus 0,2% veise seerumialbumiini kui ka kõhre juuresolekul, kusjuures albumiinilisandi korral oli PVP-joodi toime *S. aureuse* suhtes 3-4 lg kõrgem^{17,19}. Ka 10% defibriniseeritud lambavere lisamisel täitis PVP-jood efektiivsuse nõuded probleemideta¹⁷. Katses 10% veise seerumialbumiini lisandiga kui ka kombinatsiooniga 4,5% defibriniseeritud lambaverd+4,5% veise seerumialbumiini+1% mutsiini pikenes PVP-joodi nõutav bakteritsiidne toimeaeg > 5 lg 10 min jooksul. Oktenidiini/fenoksüetanooli kombinatsiooni korral pikeneb 10% defibriniseeritud lambavere, 10% veise seerumialbumiini, 1% mutsiini kui ka kombinatsiooni 4,5% defibriniseeritud lambaverd+4,5% veise seerumialbumiini+1%

mutsiini lisamisel toimeaeg *C. albicansi* suhtes samuti 10 minutini, kusjuures 1% mutsiini lisandi korral saavutati 10 minuti jooksul reduktsioon 3,6 lg võrra¹⁷.

Erinevalt oktenidiinist ei ole jodofooridel valikulist toimet (bakterite spoorid, algloomad).

In vitro katsetes on näidatud, et jodofoorid on bakteritsiidse toime kõrval võimelised inhibeerima bakteriaalsete toksiinide aktiivsust ja ekspressiooni. Tõestati mediaatorite liigse vabanemise pärssimine inimese immuunefektorrakudest, aktiveeritud põletikurakkude sissevoolu vähenemine ja kudesid kahjustavate ensüümide inaktivatsioon. Seeläbi saavutavad jodofoorid antiseptilise toime kõrval ka lisatoimekvaliteedi^{20,21}.

Jodofore taluvad koed paremini kui oktenidiini/fenoksüetanooli kombinatsiooni või kloorheksidiini sisaldavaid preparaate ning hetkel ületavad neid kudede taluvuse suhtes ainult polüheksaniid ja tauroliin. Seetõttu on jodofoorid valiktoimeaine lühiajaliseks kasutamiseks infektsioonide ja saastunud traumaatiliste akuutsete haavade korral, neid võib aga kasutada ka sügavate haavade, samuti kehaõõnte (nt pleuraempüeemi, intra- ja retroperitoneaalse abtsessi korral) lühiajaliseks loputamiseks, sel juhul on häid tulemusi saavutatud lahjenduse 1:10 kasutamisel. Veel üks kasutamisevõimalus on lokaalne aplikatsioon nt enne soolelõigu resektsiooni ja pärast anastomoosi. Koeäratõuke ohu tõttu ei soovitata kasutada põletushaavadel pärast transplantatsiooni (alternatiiviks on nt polüheksaniid). Loomkatsete ja kliiniliste uuringute põhjal ei tohi peritoneaallopust talumatuse ohu tõttu läbi viia polüvidoon-joodiga (PVP sadestumine maksa retikuloendoteliaalsüsteemi (RES), mesoteeli hävimine armistumisega, happe-leelistasakaalu häired)^{18,76}.

Jodofore kasutatakse ka pre- ja postoperatiivse antiseptikumina. Polüvidoon-jood on esimese valiku preparaat enne silmalõikusi^{10,64,72-74}.

Eriolukord on infektsiooni profülaktika juhuslike torke- või löikevigastuste puhul, kui kaasneb HIV, HBV ja HCV ülekande oht. Peale verejooksu esimest faasi kasutada 39% w/w etanooli/2-propanooli kombinatsioonis polüvidoon-joodiga esimese valiku preparaadina⁷⁵.

Küülikud taluvad hästi 0,5% polüvidoon-joodi intraartikulaarset manustamist, mida tõestati *in vitro* leiuga kõhres³¹, nii et siinkohal avanevad uued jodofooride kasutamisevõimalused.

Loomkatsetes puudus jodofooridel allergeenne toime, väga harva on võimalikud allergiad inimesel¹¹. Varem sageli täheldatud nahaärritused ja valulikkuse võib kirjutada vahepeal iganenud preparaadi "jooditinktuuri" (jood/jodiid etanoolis) arvele.

Genotoksilisi, kartsinogeenseid ja teratogeenseid toimeid pole teada¹¹.

Polüvidoon-joodi viimisel liposoomi vormi paranes samasuguse efektiivsuse juures märkimisväärselt kudede taluvus. Tõestust leidis isegi proliferaatsiooni soodustamine *in vitro*. Seeläbi avanevad jodofooride uued kasutamisvõimalused^{31,32}.

Polüvidoon-joodi kasutusala vastavalt eriala- ja kasutusjuhiste:

- Ühekordne kasutamine:
 - Tervikliku naha välispinna desinfektsioon.
 - Limaskestade antiseptika, nt enne operatsioone, biopsiat, injektsioone, punktsioone, vereproovide võtmist ja põiekateetri paigaldamist.
- Korduv, ajaliselt piiratud kasutamine
 - Antiseptiline haavaravi (nt lamatis, säärehaavand), põletused.
 - Infitseeritud ja superinfitseeritud dermatoosid.
- Hügieeniline ja kirurgiline kätedesinfektsioon

Polüvidoon-joodi salvi kasutusala vastavalt eriala- ja kasutusjuhiste: korduv, ajaliselt piiratud kasutamine kahjustatud nahal antiseptikumina, nagu nt *decubituse* (lamatis), *ulcus crurise* (säärehaavandi), pindmiste haavade ja põletuste, infitseeritud ja superinfitseeritud dermatooside korral.

Jodofooride kasutamise vastunäidustused on järgmised: kilpnäärme ületalitlus, Duhringi herpetiformne dermatiit, ülitundlikkus joodi suhtes ning kasutamine enne ja pärast radiojoodravi.

Praktilisel kasutamisel tuleb jälgida, et tekstiili määrdumisel saaksid plekid õigeaegselt eemaldatud. Üldjuhul saab jodofoorid eemaldada sooja vee ja seebiga. Raskemate plekkide eemaldamiseks võib kasutada nuuskpiiritust või naatriumtiosulfaadi lahust.

Järgmistes olukordades tuleb kasutamist hoolikalt kaaluda ja vajadusel kontrollida kilpnäärmefunktsiooni: kilpnäärme vähene sõlmelisus (autonoomia välistamisel võib kasutada), rasedus, imetamine, suurtel pindadel kasutamine enneaegsetel ja vastündinutel ning kuni 6-kuustel imikutel.

PVP-joodil baseeruvate ravimpreparaatide puhul tuleb arvestada, et sõltuvalt galeenikast ja toimeaine kontsentratsioonist preparaadis võib vaba joodi sisaldus varieeruda, mis võib mõjutada toimet vastaval kasutusala. Seetõttu peab preparaadi standardiseerimise kvaliteet olema sertifitseeritud. Näiteks Betaisodona® (või Betadine) puhul säilib peale pakendi avamist ühesugune farmatseutiline kvaliteet kogu kõlblikkusaja vältel (5 aastat).

Oktenidiinvesinikkloriid

Oktenidiinvesinikkloriid on pindmiselt aktiivne toimeaine, mida kasutatakse kombinatsioonis 2% fenoksüetanoliga või ainsa toimeainena (kosmeetikas). Bakteritsiidset toimet toimib nii grampositiivsetesse ja gramnegatiivsetesse bakteritesse kui ka seentesse, lisaks teatud viirustesse. **Spoorida ja algloomade vastane toime puudub**^{11,34}.

Lahjenduste kasutamisel nt loputusteks tuleb sõltumata antiseptikumist igal juhul järgida tootja ettekirjutusi, et tagada kindel efektiivsus ja vältida kõrvaltoimeid⁸. **Erinevalt jodofooridest jääb oktenidiin/fenoksüetanoolil põhineva 1:1 lahjenduse toimeaeg ilma orgaanilise lisandita MRSA-tüvest sõltuvalt vahemikku 30 sek kuni > 5 min⁶⁸. Teiste vegetatiivsete haigustekitajate puhul avaldub täielik toime alles 5 minuti pärast⁶⁵.**

Pole teada kartsinogeenseid, mutageenseid, teratogeenseid, embrüotoksilisi ega viljakust kahjustavaid toimeid.

Haavadel ja vaginaalsel kasutamisel pole resorptsiooni täheldatud¹¹. Nahakaudsel manustamisel katseloomadele ei ilmnenud sarnaselt PVP-joodil põhinevate antiseptikumidega mingeid süsteemseid kõrvaltoimeid, sh neurotoksilisi reaktsioone (Kramer et al. in Vorb.). Seega puuduvad praeguste seisukohtade põhjal toksilis-resorptiivsed riskid.

Kasutuselolevate oktenidiin/fenoksüetanooli kombinatsioonide tsüto- ja koetoksilisus on suuremad kui jodofooridel ja polüheksaniidil ning ligikaudu samaväärsed kloorheksidiiniga²⁵. Sellele leiule räägivad vastu kliinilised kogemused - edukas marrastus-, hammustus- ja lõikehaavade esmane antiseptiline hooldus, 1:1 lahjendatud lahuse kasutamine põletushaavadel ning 1:5 lahjenduse kasutamine kõhuõõne loputuseks³⁵. Rakukultuuris tehti üllatavalt kindlaks, et lahjendamata oktenidiini preparaati oli võrreldes lahjendatud lahusega vähem tsütotoksiline (Kramer et al., in Vorb). Võimalik, et see selgitab vastukäivaid andmeid seniste *in vitro* leidude (mis saadi lahjendatud oktenidiini lahustega) ja kliiniliste tähelepanekute vahel.

Kuna jodofoorid võeti kliinilises praktikas kasutusele kolm aastakümnet varem (1956) kui toimeaine oktenidiin, on jodofooride kohta rohkem publikatsioone, sealhulgas erinevaid hinnanguid.

Oktenidiini kasutamine kombinatsioonis fenoksüetanooliga vastavalt eriala- ja kasutusjuhiste:

- Korduv, ajaliselt piiratud limaskestade ja piirneva naha antiseptika enne diagnostilisi lõikusi ja operatiivseid sekkumisi – anogenitaalpiirkonnas (vagina, vulva ja glans penis), ka enne põiekateetri paigaldamist, samuti suuõõnes, ajaliselt piiratud toetavaks raviks interdigmaalmükooside korral ning adjuvantseks antiseptiliseks haavaraviks.

Vastunäidustused: oktenidiini kombinatsioonis fenoksüetanooliga ei tohi kasutada kõhuõõne (nt intraoperatiivselt) ja kusepõie loputamiseks ning trummikilel. Ravimit ei tohi kasutada ülitundlikkuse korral toimeaine või abianete suhtes. Oktenidiini puhul tühistati vastunäidustus “kasutamine alla 8-aastastel lastel” 2003. a BfArMi poolt.

Oktenidiini ja polüvidoon-joodi sisaldavate preparaatide kasutamine kinnisel haavaravi meetodil, nt seoses sidumise ja spetsiaalsete haavakatetega, tuleb läbi viia ainult vastavalt tootja soovitudele (täpselt järgida).

3.2 Toimeained korduvaks kasutamiseks kroonilistel halvasti paranevatel või tundlikel haavadel.

Eesmärk on katkestada *circulus vitiosus* ("nõiaring") "kolonisatsioon-infektsioon-rekolonisatsioon-reinfektsioon-haavaparanemise aeglustumine".

Krooniliste haavade ravi otsustavaks eesmärgiks on lokaalsete ja süsteemsete haavaparanemist takistavate faktorite kõrvaldamine. Tähtsamate ravipõhimõtete hulka kuuluvad vaegusseisundite (vaegtoitumine ja verevarustushäired) kõrvaldamine, põhihaiguse optimaalne ravi, võimaliku haavaparanemist takistava ravimi väljaselgitamine, võitlus süsteemsete infektsioonide või haavainfektsiooniga ning nekroosi ja haavakooriku eemaldamine haavapuhastuse teel, samuti optimaalse haavakeskkonna saavutamine haavaparanemise soodustamiseks (eriti haava staadiumile vastavate haavakatetega). Falanga kirurgilise haavaravi kontseptsioon on esitatud algoritmina, mis lähtub igakülgsetest seisukohtadest. Plastilises kirurgias lisandub eripära, et haavapinna hindamise võimalus otsustab vajamineva operatiivse sekkumise. Armi moodustumise riski tõttu koos kontraktuuri kujunemisega on soovimatu üleliigne granulatsiooniprotsess pikema kestva konservatiivse antiseptilise ravi käigus.

Polüheksaniid

Polüheksaniidi bakteritsiidne toime avaldub tekitajast ja kontsentratsioonist sõltuvalt võrdlemisi aeglaselt (0,04%-line *in vitro* 5 – 20 minuti jooksul).

Polüheksaniid ei toimi spooride ja viiruste vastu. Akantamööbide vastast toimet kasutatakse akantamööbkeratiidi ravis.

Kudede hea taluvuse tõttu, mille põhjuseks on selektiivne toime, mis haarab bakteriaalse rakumembraani happelisi lipiide ja ainult vähesel määral inimese rakumembraani neutraalseid lipiide, ning kliiniliselt märkimisväärse haavaparanemist soodustava toime tõttu on polüheksaniid liigitatud **esimese valiku preparaadiks raskesti paranevate krooniliste või väga tundlike haavade (nt 2. astme põletushaavad) puhul ning ka loputusteks.** Lühiajaline polüvidoon-joodi kasutamine on lubatud nt põletushaavadel enne transplantatsiooni või haavandil ravi alguses. Kuna polüheksaniidiga võrreldes ei soodustata see haavaparanemist, võib edasist ravi jätkata polüheksaniidi sisaldavate preparaatidega.

Kaasaegsetest seisukohtadest lähtuvalt ei imendu polüheksaniid molekuli suuruse tõttu ja avaldab seetõttu toimet üksnes manustamiskohal. Senised uuringud toetavad seda arvamust (Roth, pers. Mitt).

Esimesed eksperimentaalsed tööd räägivad polüheksaniidi kokkusobivusest kaasaegse niiske haavaravi erinevate komponentidega (eriti alginaadid ja hüdrokiud, - pers. Mitt. U.Brunner, G. Kammerlander, T. Eberlein, C. Putz, T. Nolte, H.-M. Seipp).

Hea taluvuse ja ärritava toime puudumise tõttu on võimalik kasutada poolkinnisel ja kinnisel haavaravi meetodil³³.

Loomkatsete leidude põhjal on polüheksaniidi kasutamine peritoneaaloputuseks sarnaselt jodofooridega talumatuse tõttu kaasaegsete seisukohtade järgi vastunäidustatud⁴⁷. Samal põhjusel ei tohi polüheksaniidi kõhretoksilisuse tõttu kasutada antiseptiliseks liigeseloputuseks tavalises antiseptilise kontsentratsiooni vahemikus (0,04 ja 0,02%)³⁰.

Saksamaal ja Austrias on polüheksaniid antiseptiliste valmislahuste lähtematerjaliks. Šveitsis on registreeritud nii kontsentraat kui ka valmislahus. Lisaks on saadaval haavaloputuslahus, mis sisaldab pindaktiivset ainet undetsüleenamidopropüülbetaini ja konserveeriva vahendina polüheksaniidi (kombineeritud preparaati) haavade puhastamiseks, niisutamiseks ja mikroobide väljauhtmiseks ning mis on teavitatud kui IIb klassi meditsiiniseade. Uuem retseptuur (polüheksaniid-silmatilgad, polüheksaniid-silmasalv, polüheksaniid-ninapihus, polüheksaniid-kuristuslahus) näitab selle hästi toimiva ja talutava aine kasvavat tähtsust.

Kasutusala vastavalt kasutusjuhiste:

Haavade ja haavasidemete puhastamiseks ja dekontaminatsiooniks, niisutamiseks ja niiskuse säilitamiseks.

Polüheksaniidi preparaatide vastunäidustuseks on ülitundlikkus toimeaine või ravimvormis kasutatud abiainetes suhtes, kasutamine hüaliinkõhrel, kesknärvisüsteemi piirkonnas, kesk- ja sisekõrvas, silmas, retentsiooni ohu korral ja raseduse esimese nelja kuu jooksul. Järgnevatel raseduskuudel ja imetamise ajal, samuti imikutel ja väikelastel tohib kasutada vaid äärmisel vajadusel. Polüheksaniidi ei tohi kasutada kombinatsioonis anioonsete tensiididega ja teiste haavade puhastamiseks mõeldud seepide, salvide, õlide, ensüümidega.

Taurolidiin

Toimeainel taurolidiinil on kaks eripära. Formaldehüüdi aeglase lõhustumise tõttu *in vitro* ilmneb vajalik bakteritsiidne toime (reduktsioonifaktor > 5 lg) alles 6 – 24 tunni jooksul. Seejuures jääb toime valkude ja vere juuresolekul püsima. Lisaks antiseptilisele toimele reageerib taurolidiin taurultaami ja tauriinamiidi metüülgruppide vabanemise teel bakteriraku seinaga (mureiinid), bakteriaalsete endotoksiinide lipopolüsahhariididega ja bakteriaalsete eksotoksiinide polüpeptiididega. Loomkatsetes näidati, et taurolidiini intraperitoneaalsel või süsteemsel manustamisel pärast peritoniidi induktsiooni väheneb sepsisest tingitud TNF-alfa ja interleukiin-1 sisaldus veres ning suureneb märkimisväärselt elulemus. Seepärast toimib taurolidiin *in vivo* paremini kui *in vitro*.

Kui taurolidiini toime avaldamiseks vajalik aeg (> 6 tundi) on tagatud, ei takista toksikoloogilised põhjused selle toimeaine kasutamist, kuna taurolidiini 2% lahusega ravimisel pole täheldatud toksilisi toimeid. Puuduva tsütotoksilisuse tõttu saab

tauroliini kasutada kehaõõnte antiseptiliseks loputamiseks (nt peritoneaalõõne pidev drenaaž), monoterapiana või kombinatsioonis süsteemsete antimikroobse toimega kemoterapeutikumidega. Tauroliidiin imendub väikese molekulisuuruse tõttu kiiresti, mistõttu toime avaldub ka subserooskihis. Toksikoloogilised tagajärjed puuduvad.

4. Muud toimeained ja meetodid

Lisaks eespool kirjeldatud abinõudele vajavad probleemsed patsiendid (nt kes pole võimelised operatsiooni läbima) täiendavaid meetmeid, mis siin on toodud ainult tabelis (tabel 1). Selles kokkuvõttes kujutab tõuguteraapia (nimetatakse ka biokirurgiaks) endast uut lootustandvat meetodit kirurgilises haavaravis probleemlahenduste jaoks. Umbes 80% sel meetodil ravitud kroonilistest haavadest puhastati ühe nädala jooksul täielikult, ilma et tervet kude oleks kahjustatud. Tõuguteraapia oli tavapärastest ravimeetoditest märkimisväärselt parem ja patsiendid talusid ravi reeglina ilma ebameeldivustundeta. Kuigi enamik patsiente talusid tõuguteraapiat hästi, on kirjeldatud ajutist valulikkust tõukude kasutamise ajal, mis üksikjuhtudel vajas valuvaigistavat ravi. Võrreldes hüdrogeelidega olid tõuguteraapia ravikulud märkimisväärselt väiksemad kiirenenud haavaparanemise, vähese materjalikulu ja antibiootikumide vähenenud vajaduse tõttu⁸⁹. Tõugud pole mitte ainult efektiivsed haavapuhastajad, vaid vähendavad ka *in vitro* bakterite arvu kuni 5 lg võrra (Daeschlein et al., in Vorb.). Põhjuseks ei saa siin olla ainult otsene mikroorganismide allaneelamine⁹². Tõukude elutegevuse käigus vereagaril eraldub tiotsüanaat, mille sisaldus agaril suureneb 2-10 korda⁹⁰. Arvatavasti moodustub seoses peroksüdaassüsteemiga hüpotiotsüaniit, tugeva bakteritsiidse toimega ühend, mis vastutab mh suuõõne mikrofloora regulatsiooni eest⁹¹. Lisaks tehti tõuguekstraktis kindlaks antibiootiliselt toimiv aine⁹³. Kooskõlas nende *in vitro* leidudega saab tõukudega edukalt ravida MRSA-haavainfektsioone^{94,95}. Tõuguvastsete hemolümfii ja seedekulglu sekreetide uurimisel tõestati täiendava toimena fibroblastide stimulatsioon, mis moodustas 12% epidermaalse kasvufaktori poolt indutseeritavast stimulatsiooni määrast⁹⁶.

Tabel 1. Koloniseeritud või infitseeritud haavade muud ravivõimalused.

Vahend/meetod	Toime kestus ühekordse aplikatsiooni korral/kõrvaltoimed		
	Minutitest kuni tundideni	Tundidest kuni 1 päev	Tundidest kuni päevadeni (1-7 päeva)
Hõbedat sisaldavad haavakatted			X (erinev toime kestus sõltuvalt tootest)
Spetsiaalsed meetodid lokaalseks infektsiooniraviks			
Vaakumpitseerimine polüuretaanvahtmaterjaliga ⁵¹		X (tootja poolt	

		soovitatav igapäevane vahetus haavainfektsiooni korral)	
Vaakumpitseerimine polüvinüülalkoholvahtmaterjaliga ⁵¹			X (vajaduse korral kombineeritud loputusega)
Kärbsevastsete ^{83,84,88} (<i>Lucilia sericata</i>)			X (1-4 päeva)

5. Iganenud ja mittevajalikud toimeained

Selles lõigus loetletakse kõik ained ja ainete segud, mida ebakindla toime, ohtliku tsütotoksilisuse, ärritava ja allergiat põhjustava toime, valu esilekutsumise, resistentsuse kujunemise ja/või süsteemse imendumise riski tõttu ei kasutata või pole soovitatav kasutada või millel puudub tõestatud toime.

Lokaalsed antibiootikumid

Selle all mõeldakse antibiootikume, mida puuduliku imendumise ja/või süsteemse toksilisuse tõttu kasutatakse ainult lokaalselt, nt neomütsiin, kanamütsiin, mupirotsiin.

Olulised põhjused, mis välistavad antibiootikumide lokaalse manustamise haavadele, on järgmised:

- Kasutatavate ainete liiga kitsas toimespekter (põhiliselt ainult bakteriostaatiline toime), mis sai selgeks juba varem ninakõrvalkoobaste saneerimisel MRSA-kolonisatsiooni korral⁵⁴.
- Bakteriaalse resistentsuse kujunemise suur oht, sh ristuv resistentsus süsteemselt kasutatavate antibiootikumidega.
- Ebapiisav või puuduv toime multiresistentsete tekitajate puhul (nt MRSA).
- Puudub püsiv toime (nt lokaalse metabolismi tõttu).
- Ebapiisav kontsentratsioon toimekohas.
- Tsütotoksiline potentsiaal pikaajalisel, sageli ka lühiajalisel kasutamisel³¹.
- Selgelt väljendunud allergiapotentsiaal⁵⁵.

Antimikroobse toimega kemoterapeutikumid

Süsteemsete antibiootikumide lokaalne kasutamine on vastunäidustatud eeskätt bakteriaalse resistentsuse kujunemise riski tõttu⁵⁶.

Igal juhul peab nii haavainfektsiooni ravi kui profülaktika korral hoolikalt kaaluma, kas infektsiooni saab suure tõenäosusega kõrvaldada lokaalselt manustatavate

toimeainetega või on lisaks vajalik täiendav süsteemne antibiootikumravi. Esimesel juhul on antiseptikumide kasutamine parem kui süsteemsete antibiootikumide lokaalne manustamine või nn lokaalsete antibiootikumide kasutamine järgmistel põhjustel:

- Bakteritsiidse toimega antiseptikumidel (nt jodofoorid, oktenidiin, polüheksaniid) on eelis lokaalsete antibiootikumide ees, mille toime on vaid bakteriostaatiline. Näiteks on siinkohal paljude antibiootikumide ebasobivus nina saneerimisel MRSA-kontaminatsiooni korral⁵⁴, sh pikk raviaeg ja rekolonisatsioonioht mupirotsiini⁵⁷ kasutamisel vastupidiselt jodofooride kiirele efektiivsusele selles kasutamisvaldkonnas, mis on seni tõestatud siiski ainult MSSA puhul⁴⁰.
- Mikrobiitsiidse toime osas on bakteriaalse resistentsuse kujunemise puudumine antiseptikumide oluliseks eeliseks.
- Õige toimeaine valiku korral on antiseptikumid vähem tsütotoksilised kui antibiootikumid³¹.
- Lokaalsel manustamisel tagatakse antiseptiliselt toimiv koekontsentratsioon, saavutamata süsteemset antimikroobselt toimivat kontsentratsiooni. Seeläbi väheneb süsteemsete kõrvaltoimete risk, mis on teada paljude süsteemsete antibiootikumide puhul.
- Erinevalt antibiootikumidest on kaasaegses haavaantiseptikas kasutatavad toimeained oma struktuuri tõttu allergeense ohuta.

Antiseptika

Tabelis 2 loetletud antiseptikume ei kasutata üldjuhul erinevatel põhjustel (efektiivsus, taluvus) või hoitakse varuks erandkorras kasutamiseks^{1,2,5,11,15,16,25,58-60,99,100}.

Hõbesulfadiasiin, hõbeda ja sulfoonamiid sulfadiasiini kompleks, mida kasutatakse osaliselt veel ainult põletushaavade ravis enne operatiivset nekroosi eemaldamist. Kasu-kahtluse suhet vaadeldakse üha enam kriitiliselt, mida kinnitab põhjalik uuring. Lähtutakse sellest, et bakteriostaatiliselt toimivad vahendid nagu hõbesulfadiasiin on efektiivsed ainult väikese mikroobide hulga puhul ($< 10^5$ mikroobi/g koe kohta). Selle toimeaine tsütotoksilisus^{59,90} võib olla epidermaalse regeneratsiooni aeglustumise põhjuseks seoses dermatiidiga sarnase reaktsiooni sümptomitega, nagu spongioos, parakeratoos ja pseudokartsinomatoos⁵⁸. Haava pinnale moodustub raskesti lahustuv salvi-valgu kompleks, mis teeb võimatuks põletushaavade visuaalse hindamise. Seetõttu pole põletuse sügavus enam visuaalselt hinnatav. Koorik jääb liiga pikaks ajaks haava pinna külge ja on sageli ravi liiga hilise määramise põhjuseks (vajadusel operatiivne hooldus) just kriitiliste teise astme põletuste korral, mille tagajärjel võivad moodustuda armid, või põhjustab väljalõikusel elujõulise koe suurema kao koos suurema verekaotusega. Lisaks tekib pikemaajalisel kasutamisel kooriku servade all matseratsioon ning haavapiirkonda asustavad suure resistentsusega nn niiskusbakterid nagu *P. aeruginosa*, mis on sageli raskesti kontrollitav. Selle tagajärjel on sageli vajalik operatiivne sekkumine, et takistada defektiga paranemist ja infektsiooni generaliseerumist. Seda olukorda on ikka ja jälle täheldatud põletusvigastustega patsientidel, kui hõbesulfadiasiini on eelravi käigus

kasutatud üle 5 päeva (Eisenbeiss, pers. Mitt). Põhimõtteliselt on probleemsete haavade ravis (näiteks põletuskahjustuste korral) lühiajaline eelravi faas arukas, et haavapiirkonda peale puhastamist lokaalselt antiseptiliselt ravida, samas on vaja haava seisukorda igal ajal hinnata. Seepärast on hõbesulfadiasiini kasutamine taktikaliselt parem pikaleveninud paranemiskuluga haavade puhul ja haavapiirkonna muutuste hindamise võimaluse puudumisel ei ole soovitatav. Selline lokaalse ravi vorm toob sageli kaasa suurema koormuse patsientidele ja personalile, kuna sageli tuleb vahetada sidemeid ja nende eemaldamine on valulik nagu ka näiteks Lavasept-Fettgaze kasutamisel.

Süsteemsete kõrvaltoimetena on täheldatud mööduvat leukopeeniat, mis on eriti soovimatu immuunpuudulikkusega patsientidel, ja harva eksanteemi¹. Kasutamisel põletushaavadel oli hõbeda kontsentratsioon veres kuni 440 µg/l ja uriinis kuni 12 µg/l, mis võivad toksikoloogiliselt ja allergoloogiliselt oluliseks kujuneda (maks, neerud, KNS)⁷¹. Selle toimeaine kasutamise järgselt soovitatakse jälgida hõbeda sisaldust veres ja/või uriinis⁷¹. Hõbesulfadiasiini on keelatud kasutada patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus sulfoonamiidide suhtes või neerupuudulikkus.

Hõbesulfadiasiini kasutamisel tuleb arvestada, et hõbedaioonide suhtes resistentsuse kujunemise kõrval võib ilmned ka ristuv resistentsus süsteemselt kasutatavate sulfoonamiidide suhtes⁹⁸.

Lõppjärelendus on selline, et hõbesulfadiasiini kasutamine vähemalt põletuste korral on mittevajalik, kuna leidub paremaid alternatiive.

Ka hõbenitraadi kasutamisel kroonilistel haavadel enne katmist nahatransplantaadiga indutseeriti sügavaid nekroose (erinevalt haava ettevalmistamisest polüheksaniidiga) ulatuslikult väljendunud pärisnaha või rasvkoe ödeemiga kui ka fibriini eraldumist. Pindmiselt eraldunud fibriinis oli märgata kerget infiltratsiooni ümarrakkudesse ja granulotsüütidesse. Sügavad veresoone näitasid endoteeliraku paisumist, leukostaasi ja veresoonte seina leukotsütoklastilist penetratsiooni, mis võib olla toksilise reaktsiooni väljenduseks. Vahetult pinnale pandud nahakiht koosnes praktiliselt veel ainult nekroositsoonist granulotsütaarse infiltratsiooniga⁷⁰.

Tabel 2. Iganenud ja mittevajalikud toimeained haavade antiseptikaks

Toimeaine	Eelised	Puudused	Sobivus haavaantiseptikumiks
8-kinolinool	Pole	Ebapiisav toime, mutageenne, neurotoksiline, allergeenne,	Mittevajalik

		loomkatsetes kartsinogeenne	
Klooramiin T	Pole	Ebapiisav toime, inaktiveerumine vere toimel, allergeenne, tsütotoksiline.	Mittevajalik
Kloorheksidiin	Pikalt kestev toime	Nõrk antiseptiline toime, tsütotoksiline, mutageenne, pöörduvad premaliigsed muutused suuõõnes/rotid, anafülaksia, neurotoksiline, resorptsioon	Mittevajalik, ei kasutata peritoneaalõõnes
Etanool	10%-line soodustab haavaparanemist <i>in vitro</i>	70%-line põletava toimega	10%-line on mõeldud kombineerimiseks antiseptikas, 70-80%-list kasutatakse alternatiivide puudumisel (nt reisidel), kasutatav ka monotoimeainena.
Etakridiinlaktaat	Pole	Allergeenne, haava paranemist pärssiv, <i>in vitro</i> mutageenne, võrreldes kaasaegsete antiseptikumidega selgelt toksilisem (s.c. LD ₅₀ ca. 1/20 PVP-joodist), ebapiisav toime, resistentsuse kujunemine, valguse käes ebastabiilne.	Iganenud
Värvained	Pole	Ebapiisav toime, lokaalne talumatus, osaliselt süsteemsed riskid.	Iganenud
Nitrofuraal	Pole	Ebapiisav toime, mutageenne, allergeenne,	Mittevajalik

		põhjustab healoomulisi kasvajaid, resorptsioon haavadest, võimalik resistentsuse kujunemine.	
Orgaanilised elavhõbedaühendid	Pole	Tekitajast sõltuvalt osaliselt ebaefektiivne, süsteemsed kõrvaltoimed, sensibilisatsioon, keskkonnakahjustus.	Iganenud
Kvaternaarsed ammooniumiühendid	Pole	Ebapiisav toime, tsütotoksiline, süsteemse imendumise oht, võimalik resistentsuse kujunemine.	Mittevajalik
Hõbesulfadiasiin	Ajutiselt meeldivalt jahutav	<i>In vitro</i> ebapiisava bakteritsiidse toimega, resistentsuse kujunemine, tsütotoksiline, süsteemsed riskid, allergeenne, segava valgu-haavasekreedi kompleksi moodustumine (koorik).	Mittevajalik
Vesinikperoksiid 3%	Tervikliku naha puhastamine nt verejääkidest O ₂ moodustumise läbi	Ebapiisav toime, inaktiveerumine vere toimel, tsütotoksiline.	Mittevajalik

Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik

A. Kramer¹⁾, G. Daeschlein¹⁾, G. Kammerlander²⁾, A. Andriessen³⁾, C. Aspöck⁴⁾, R. Bergemann⁵⁾, T. Eberlein²⁾, H. Gerngross⁶⁾, G. Görtz⁷⁾, P. Heeg⁸⁾, M. Jünger⁹⁾, S. Koch¹⁰⁾, B. König¹¹⁾, R. Laun¹²⁾, R. U. Peter¹³⁾, B. Roth¹⁴⁾, Ch. Ruel¹⁵⁾, W. Sellmer¹⁶⁾, G. Wewalka¹⁷⁾, W. Eisenbeiß¹⁸⁾

¹⁾ Inst. für Hygiene und Umweltmedizin der Universität Greifswald (D)

²⁾ Wund Kompetenz Zentrum® Wilhering/Linz (A) und Kammerlander-WFI Wundmanagement Switzerland Embrach/Zürich (CH)

³⁾ Andriessen Consultants, Malden (NL), Thames Valley University, London (GB)

⁴⁾ Inst. für Hygiene und Mikrobiologie am Zentralklinikum St. Pölten (A)

⁵⁾ Institute for Medical Outcome Research GmbH Lörrach (D)

⁶⁾ Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abteilung II, Chirurgie (D)

⁷⁾ Chir. Klinik I Allgemein- und Viszeralchirurgie, St. Marien-Hospital Lünen (D)

⁸⁾ Inst. für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Universität Tübingen (D)

⁹⁾ Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten der Universität Greifswald (D)

¹⁰⁾ Pathologisches Institut Humaine-Klinikum Bad Saarow (D)

¹¹⁾ Inst. für Med. Mikrobiologie der Universität Magdeburg (D)

¹²⁾ Abt. für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie der Klinik für Chirurgie der Universität Greifswald (D)

¹³⁾ Gefäß- und Hautzentrum Ulm-Blaustein (D)

¹⁴⁾ Chir. Abt. Bezirksspital Belp (CH)

¹⁵⁾ Universitätsspital Zürich, Abt. Infektionskrankheiten und Spitalhygiene (CH)

¹⁶⁾ Apotheke Allg. Krankenhaus Barmbek Hamburg (D)

¹⁷⁾ AGES, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Wien (A)

¹⁸⁾ Klinik für Plastische Chirurgie, Handchirurgie, Intensiveinheit für Schwerbrandverletzte der Universität Lübeck (D)

Schlüsselwörter:

Wundantiseptik, Povidon-Iod, Octenidindihydrochlorid, Polihexanid, lokale Antibiotika

Abschließend ergibt sich beim gegenwärtigen Wissenstand die Schlussfolgerung, dass die Empfehlungen zwar die Grundlage für eine Entscheidungshilfe bieten, aber keinen Anspruch auf vollständige Darstellung aller für die Entscheidungsfindung relevanten wissenschaftlichen Daten erheben können.

Literatur:

1. Kramer A, Heeg P, Harke HP, Rudolph H, Koch S, Jülich WD, Hingst V, Merka V, Lippert H (1993): WundantiseptikIn: Klinische Antiseptik: 163-191
2. Kramer A, Wendt M, Werner HP (1995): Möglichkeiten und Perspektiven der klinischen Antiseptik mhp, Wiesbaden
3. Baharestani M (1999): The clinical relevance of debridement In: Baharestani M, Goltrup F, Holstein P, Vanscheidt W (eds) The clinical relevance of debridement. Springer, Berlin Heidelberg
4. Dräger E, Winter H (1999): Surgical debridement versus enzymatic debridement In: Baharestani M, Goltrup F, Holstein P, Vanscheidt W (eds) The clinical relevance of debridement. Springer, Berlin Heidelberg
5. Kramer A, Bergemann R, Bruck J, Kammerlander G, Metelmann HR, Roth B, Rudolph P (1999): Indikationen und Auswahlkriterien für lokale Wundantiseptika und Wundaufgaben im Rahmen der chirurgischen Wundbehandlung Loseblattsammlung Hygiene in Krankenhaus und Praxis I-20.5, ecomed Landsberg, 1-16
6. Daróczy J (2002): Antiseptic efficacy of local disinfecting povidone-iodine (Betadine®) therapy in chronic wounds of lymphedematous patients Dermatology 204, supp 1:75-78
7. Görtz G, Reimer K, Neef H (1996): Entwicklung, Eigenschaften und Bedeutung von PVP-Iod In: Topische Infektionstherapie und Prophylaxe: 3-7
8. Mlangeni D, Daschner F (1995): Povidone-iodine: Evaluation of povidone-iodine as an antiseptic Antiinfective Drugs Chemother 13, 3:161-167
9. Michel D, Zäch GA, von Arx P, Geng V (1996): Wachstumshemmende Wirksamkeit von Antiseptika im Suspensionstest in vitro auf Methicillin-resistente Staphylococcus aureus-Stämme (MRSA), Pseudomonas aeruginosa und Escherichia coli In: Topische Infektionstherapie und Prophylaxe: 9-12
10. Kramer A, Behrens-Baumann W (1997): Prophylactic use of topical anti-infectives in ophthalmology Ophthalmologica 211, Supp 1:68-76
11. Kramer A (2001): Antiseptika und Händedesinfektionsmittel In: Kortring HC, Sterry W (Hrsg) Therapeutische Verfahren in der Dermatologie Blackwell Wissenschaft Berlin, 273-294
12. Gershenfeld L (1962): Povidone-iodine as a sporicide Am J Pharm 134: 78-81
13. Esanu V, Profeta A (1987): Antiviral Antiseptics In: Kramer A, Krasilnikow AP, Weuffen W, Berencsi G, Gröschel D, Kemter BP (Hrsg) Handbuch der Antiseptik, Bd. II/3, Antibakterielle, antifungielle und antivirale Antiseptik –ausgewählte Wirkstoffe (Hrsg. Kramer A, Weuffen W, Krasilnikow AP, Gröschel D, Bulka E, Rehn D), Fischer, Stuttgart, New York, 98-122
14. Wutzler P, Sauerbrei A, Klöcking R, Straube E, Schacke M, Thust R, Fleischer W, Reimer K (2000):

Virucidal and chlamydicidal activities of povidone-iodine liposome complex
Ophthalmic Res 32: 118-125

15. Kramer A, Rudolph P, Pitten FA, Behrens-Baumann W, Reimer K, Glück U (2000):
Antiseptika im Kampf mit den Keimen
Pharm Ztg 145, 2:11-19
16. Werner HP (1992):
Die mikrobizide Wirksamkeit ausgewählter Antiseptika
Hyg Med 17, 2:51-59
17. Pitten FA, Werner HP, Kramer A (2003):
A standardized test to assess the impact of different organic challenges on the antimicrobial activity of antiseptics
J Hosp Inf, im Druck
18. Hierholzer G, Görtz G (1984):
PVP-Jod in der operativen Medizin. Grundlagen, klinische Anwendung und Ergebnisse
In: PVP-Jod in der operativen Medizin: 280
19. Müller G, Kramer A (2003):
In vitro action of combinations of selected antimicrobial agents and adult bovine articular cartilage (sesamoid bone)
Chem-Biol Interactions 145:331-336
20. König B, König W, Reimer K (1997):
Jod - die Stellung eines alten Desinfektionsmittels in der modernen Infektiologie
Dtsch Med Wochenschr 122, 5:141
21. König B, Reimer K, Fleischer W, König W (1997):
Effects of Betaisodona on parameters of host defense
Dermatology 195, supp 2:42-48
22. Kramer A, Adrian V, Adam C (1993):
Vergleich der Toxizität von Lavasept und ausgewählten Antiseptika
Hyg Med 18, 1:9-16
23. Kramer A, Adrian V (1996):
Antiseptika als Alternative zu systemischen Antiinfektiva mit Ergebnissen zur Gewebeverträglichkeit im Explantationstest
als einem weiterentwickelten In-vitro-Prüfmodell
In: Hierholzer G, Reimer K, Weissenbacher ER (Hrsg) Topische Infektionstherapie und Prophylaxe, Thieme, Stuttgart – New
York, 19-23
24. Kramer A, Adrian V, Rudolph P, Kühl H (1995):
In-Vitro-Prüfung der Verträglichkeit ausgewählter antiseptischer Wirkstoffe bzw. Präparate
In: Kramer A, Wendt M, Werner HP (Hrsg) Möglichkeiten und Perspektiven der Klinischen Antiseptik. mhp, Wiesbaden, 41-
48
25. Kramer A, Adrian V, Rudolph P, Wurster S, Lippert H (1998):
Explantationstest mit Haut und Peritoneum der neonatalen Ratte als Voraussagetest zur Verträglichkeit lokaler
Antiinfektiva für Wunden und Körperhöhlen
Chirurg 69, 8:840-845
26. Neef H, Meyer M, Fischbeck O (1996):
Erfahrungen in der therapeutischen und prophylaktischen Anwendung von PVP-Iod im Thoraxbereich
In: Topische Infektionstherapie und Prophylaxe: 51-56
27. Stobernack A, Achatz R (1996):
Behandlungskonzepte zur Infektionsvermeidung und Therapie infektiöser Komplikationen in der Thorax- und
Gefäßchirurgie
In: Topische Infektionstherapie und Prophylaxe: 57-59
28. European Tissue Repair Society (1997) Iodine revisited. ETRS Bull 4 (1): 2-5
29. Görtz G (1996):
PVP-Iod zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie
In: Topische Infektionstherapie und Prophylaxe: 61-68

30. Ganzer D, Völker L, Follak N, Wolf E, Granzow H (2001):
Reaktion des hyalinen Gelenkkorpels und der Synovialis auf eine intraartikuläre Instillation von verschiedenen
Antiinfektiva
Arthroskopie 14: 31-44
31. Kramer A, Below H, Behrens-Baumann W, Müller G, Rudolph P, Reimer K (2002):
New aspects of the tolerance of the antiseptic povidone-iodine in different ex vivo models
Dermatology 204, supp 1:86-91
32. Reimer K, Vogt PM, Brögmann B, Hauser J, Roßbach O, Kramer A, Rudolph P, Bosse B, Schreier H, Fleischer W (2000):
An innovative topical drug formulation for wound healing and infection treatment: in vitro and in vivo investigations of a
povidone iodine liposome hydrogel
Dermatology 201: 235-241
33. Bruck JC, Koch S, Kramer A (2000):
Klinische und histologische Untersuchungen zur Wirksamkeit von Lavasept auf granulierenden bzw. epithelisierenden
Wunden
Hyg Med Suppl. 1: 46
34. Harke HP, Streek M (1989):
Octenidin - ein neuer antimikrobieller Wirkstoff
Hyg Med 14: 372-374
35. Schülke & Mayr GmbH (1997):
Adjuvante und unterstützende Wundversorgung mit Octenisept®
Firmenschrift 1086/1/5.0/5/97/vDuN
36. Falanga V (2000):
Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds
Wound Repair Regen 8: 347-350
37. Skripitz R, Werner HP (1994):
Bakterizide Langzeitwirkung ausgewählter Antiseptika
Hyg Med 19, 4:199-204
38. Ikeda T, Tazuki S, Watanabe M (1983):
Interaction of biologically active molecules with phospholipid membranes
1. Fluorescence depolarization studies on the effect of polymeric biocide bearing biguanide groups in the main chain
Biochem Biophys Acta 735: 380-386
39. Kallenberger A, Kallenberger C, Willenegger H (1991):
Experimentelle Untersuchungen zur Gewebeerträglichkeit von Antiseptika
Hyg Med 16, 10:383-395
40. Kramer A, Glück U, Heeg P, Werner HP (2001):
Antiseptik
In: Krankenhaus- und Praxishygiene: 252-268
41. Sellmer W (2001):
Lokaltherapeutika, speziell Antiseptika, in der Behandlung chronischer Wunden – eine aktuelle Bewertung
Med Praxis 2: 20-30
42. Roth B, Müller J, Willenegger H (1985):
Intraoperative Wundspülung mit einem neuartigen lokalen Antiseptikum
Helv Chir Acta 52: 61-65
43. Willenegger H (1995):
Lokale Antiseptika in der Chirurgie – eine Wiedergeburt?
Unfallchir 20: 94-110
44. Willenegger H (1994):
Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antiinfektivum
Arbeitstagungen Liesetal 1992 und 1993
Hyg Med 19, 4:227-233

45. Kramer A, Willenegger H (1994):
Editorial. Perioperative Antibiotikaprophylaxe – dominierende Möglichkeit zu Infektionsprophylaxe bei chirurgischen Eingriffen?
Hyg Med 19, 4:180-182
46. Schmit-Neuerburg KP, Bettag Ch, Schlickewei W, Fabry W, Hanke J, Renzing-Köhler K, Hirche H, Kock H-J (2001):
Wirksamkeit eines neuartigen Antisepticum in der Behandlung kontaminierter Weichteilwunden
Chirurg 72: 61-71
47. Berg A (2000):
Einfluß der peritonealen Spülung mit dem Antiinfektivum Polihexanid/Lavasept® auf die experimentell induzierte Peritonitis beim Meerschweinchen
Diss Med Fak Univ Greifswald
48. Furr JR, Russel AD, Turner TD, Adreus A (1994):
Antibacterial activity of Actisorb Plus, Actisorb and SILVER nitrate
J Hosp Infect 27: 201-208
49. Rudolph P, Werner HP, Kramer A (2000):
Untersuchungen zur Mikrobizidie von Wundauflagen
Hyg Med 25: 184-186
50. Müller G, Winkler Y, Kramer A (2003):
Antibacterial activity and endotoxin-binding capacity of Actisorb® Silver 220
J Hosp Inf 53: 211-214
51. Lippert H (Hrsg), Kramer A, Piatek S, Schulz HU, Tautenhahn J (Mitarb) (2001): Wundatlas: Wunde, Wundbehandlung und Wundheilung
Barth, Heidelberg
52. Gallenkemper G (1999):
Biochirurgie in der Behandlung von Problemwunden Teil 1 und 2
ZfW Nr. 10/2 6-10 und 38-40
53. Fleischmann W, Russ M, Moch D, Marquardt C (1999):
Biochirurgie – Sind Fliegenmaden wirklich die bessere Chirurgie
Chirurg 70:1340-1346
54. Hingst V, Vergetis W (1993):
Antiseptische Sanierung von Staphylococcus aureus-Keimträgern in der Nase
In: Kramer A, Gröschel D, Heeg P, Hingst V, Lippert H, Rotter M, Weuffen W (Hrsg) Klinische Antiseptik. Springer, Berlin Heidelberg New York, 233-245
55. Kimura M, Kawada A (1998):
Contact sensitivity-induced by neomycin with cross-sensitivity to other aminoglycoside antibiotics
Contact Dermatitis 39: 148-15015
56. Lyon BR, Skurray R (1987):
Antimicrobial resistance of staphylococcus aureus: genetic basis
Microbiol Rev 51, 1:88-134
57. Zastrow KD, Kramer A (2001):
Recommendations for Isolation and Antiseptic Sanitation of Patients with MRSA Colonisation or Infection
In: Kramer A, Behrens-Baumann W (eds): Antiseptic Prophylaxis and Therapy of Ocular Infections Karger, Basel, 250-262
58. Hoekstra MJ, Hupkens P, Dutrieux RP, Bosch MM, Brans TA, Kreis RW (1993):
A comparative burn wound model in the New Yorkshire pig for the histopathological evaluation of local therapeutic regimens: silver sulfadiazine cream as a standard
Br J Plast Surg 46, 7:585-589
59. Zapata-Sirvent RL, Hansbrough JF (1993):
Cytotoxicity to human leukocytes by topical antimicrobial agents used for burn care
J Burn Care Rehabil 14: 132-140
60. McCauley RL, Li YY, Chopra V, Herndon DN, Robson MC (1994):
Cytoprotection of human dermal fibroblasts against silver sulfadiazine using recombinant growth factors
J Surg 56: 378-384

61. Görtz G (1996):
PVP-Iod zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie.
In: Hierholzer G, Reimer K, Weissenbacher ER (Hrsg) Topische Infektionstherapie und Prophylaxe. Thieme, Stuttgart New York, 61-68
62. Kramer A (1999):
Replik zum Artikel "Aktuelles Präparatespektrum und Anwendungsempfehlungen für die Wundantiseptik" im Hygiene Monitor 8/99
Hygiene Monitor Jahrgang 5: 12/99
63. Grassberger M (2002):
Wundbehandlung mit Fliegenlarven Teil 1 und Teil 2
Hygiene Monitor Jahrgang 8: 11/2002 und 12/2002
64. Behrens-Baumann W, Kramer A (2002):
Pre-, Intra- and Postoperative Antisepsis in Eye Surgery
In: Kramer A, Behrens-Baumann W (eds) Antiseptic Prophylaxis and Therapy in Ocular Infections. Karger, Basel, 212-222
65. www.octenisept.Schuelke-Mayr.de
66. Werner HP, Kramer A (1995):
Mikrobiologische Anforderungen an lokale Antiinfektiva unter spezieller Berücksichtigung der antiinfektiven Wundbehandlung
In: Kramer A, Wendt M, Werner HP (Hrsg) Möglichkeiten und Perspektiven der klinischen Antiseptik. mhp, Wiesbaden, 26-30
67. Kramer A, Rudolph P (2002):
Efficacy and Tolerance of Selected Antiseptic Substances in Respect of Suitability for Use on the Eye
In: Kramer A, Behrens-Baumann W (eds) Antiseptic Prophylaxis and Therapy in Ocular Infections. Karger, Basel, 117-144
68. Harke HP (1997):
Moderne Schleimhautantiseptika – Octenidindihydrochlorid
Vorgestellt auf dem 2. Ulmer Hygiene-Symposium
69. Tompkins RG, Burke JF (1992):
Infections of Burn Wounds
In: Bennet JV, Brachman PS (eds) Hospital Infections
3th ed, Little Brown Boston, 711-730
70. Bruck JC, Koch S, Kramer A (1998):
Klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit von Lavasept auf granulierendem bzw. epithelisierenden Wunden
Hyg Med 23, supp 2:46
71. Maitre S, Jaber K, Perrot JL, Guy C, Cambazard F (2002):
Increased serum and urinary levels of silver during treatment with topical silver sulfadiazin
Ann Dermatol Venerol 129:217-219
72. Hara J, Yasuda F, Higashitsutsumi M (1997):
Preoperative disinfection of the conjunctival sac in cataract surgery
Ophthalmologica 211 (suppl1):62-67
73. Binder C, de Kaspar HM, Engelbert M, Klaus V, Kampik A (1989):
Bakterielle Keimbesiedelung der Konjunktiva mit Propionibacterium acnes vor und nach Polyvidon-Jod-Applikation vor intraokularen Eingriffen
Ophthalmologie 95:438-441
74. Binder C, de Kaspar HM, Klaus V, Kampik A (1999):
Präoperative Infektionsprophylaxe mit 1%iger Polyvidon-Jod-Lösung am Beispiel von konjunktivalen Staphylokokken
Ophthalmologie 96:66663-557
75. German-Austrian recommendation for post-exposure prophylaxis of HIV infection (1999):
AWMF-online Leitlinie
www.AWMF/II/aids004e.htm
76. Görtz G (1991):
Intraoperative Spülung mit antiseptischen Lösungen
In: Infektionsverhütung in der Chirurgie: 291-303

77. Bedrosian I, Sofia RD, Wolff SM, Dinarello CA (1991):
Taurolidine, an analogue of the amino acid taurine, suppresses interleukin 1 and tumor necrosis factor synthesis in human peripheral blood mononuclear cells
Cytokine 3: 568-57
78. Billing A, Frohlich D, Ruckdeschel G (1992):
Der Einfluss von Taurolin auf die körpereigene Abwehr und die Keimelimination bei der menschlichen Peritonitis
Langenbecks Arch Chir 377: 180-185
79. Reding R, Pfirrmann RW (1995):
Taurolidine peritoneal lavage as prophylaxis against infection after elective colorectal surgery [letter; comment]
Br J Surg 82: 569
80. Rosman C, Westerveld GJ, van Oeveren W, Kooi K, Bleichrodt RP (1996):
Effect of intraperitoneal antimicrobials on the concentration of bacteria, endotoxin, and tumor necrosis factor in abdominal fluid and plasma in rats
Eur Surg Res 28: 351-360
81. Traub WH, Leonhard B, Bauer D (1993) :
Taurolidine: in vitro activity against multiple-antibiotic-resistant, nosocomially significant clinical isolates of Staphylococcus aureus, Enterococcus faecium, and diverse Enterobacteriaceae
Chemother 39: 322-330
82. Willatts SM, Radford S, Leitermann M (1995):
Effect of the antiendotoxic agent, taurolidine, in the treatment of sepsis syndrome: a placebo-controlled, double-blind trial
Crit Care Med 23: 1033-1039
83. Mumcuoglu K, Ingber A, Gilead L, Stessman J, Friedman R, Schulman H, Bichucher H (1999):
Maggot therapy for the treatment of intractable wounds
Int J Dermatol 38:623-627
84. Wollina U, Liebold K, Schmidt WD, Hartmann M, Fassler D (2002):
Biosurgery supports granulation and debridement in chronic wounds – clinical data and remittance spectroscopy measurement
Int J Dermatol 41:635-639
85. Sherman RA (2002):
Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers Wound Rep Regen 10:208-214
86. Sherman RA (2003):
Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. Diab Care 26: 446-451
87. Sherman RA, Wyle F, Vulpe M (1995):
Maggot therapy for treating pressure ulcers in spinal cord injury patients
J Spinal Cord Med 18:71-74
88. Courtenay M, Vhurch JCT, Ryan TJ (2000):
Larva therapy in wound management
J Royal Soc Med 93: 72-74
89. Wayman J, Nirojogi V, Walker A, Sowinski A, Walker MA (2000):
The cost effectiveness of larval therapy in venous ulcers
J Tissue Viabil 10: 91
90. Daeschlein G, Below H, Hoffmeister B, Jünger M, Kramer A (2003):
Antibakterielle Effekte von Fliegenmaden (*Lucilia sericata*) in vitro zur Wundbehandlung ZfW Sonderband 24-25
91. Weuffen W, Kramer A, Paetzelt H, Lüdde KH (1984):
Biologische Bedeutung von Thiocyanat und Schlußfolgerungen für die lokale Infektabwehr
In: Weuffen W, Berencsi G, Gröschel D, Kemter BP, Kramer A, Krasilnikow AP, Handbuch der Antiseptik. Bd I/4, S 218-257
92. Thomas S, Andrews AM, Hay NP, Bourgoise S (1999):
The anti-microbial activity of maggot secretions: results of a preliminary study
J tissue viabil 9: 127-135

93. Pavillard ER, Wright EA (1957):
An antibiotic from maggots
Nature 2: 916-917
94. Dissemond J, Koppermann M, Esser S, Schultewolter T, Goos M, Wagner SN (2002): Therapie eines Methicillin-resistenten Spaphylokokkus aureus (MRSA) im Rahmen der Behandlung eines chronischen Ulkus mittels Biochirurgie
Hautarzt 53: 608-612
95. Bonn D (2000):
Maggot therapy: an alternative of wound infection
Lancet 356: 1174
96. Prete PE (1997):
Growth effects of phaenicia sericata larval extracts on fibroblasts: mechanism for wound healing by maggot therapy
Life Sci 60: 505-51097.
97. Taurolin®, Taurolidin. Chirurgische Spüllösung für die Lokalthherapie von intraabdominellen Infektionen (1988) Thomae (erhältlich beim BPI)
98. Goodman and Gilman's (1980):
The Pharmacological Basis of Therapeutics
6th Ed, MacMillan, New York, 977
99. Kramer A (1993) Acriflavinumchlorid, Ethacridinlactat. In: Bruchhausen v.F, Ebel S, Frahm AW, Holzgrube U, Dannhardt G (Hrsg) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Stoffe, Springer, Berlin, Bd 7, 65, 1105
100. <http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/od481908.html#Q>