

Bedeutung und Häufigkeit von Toleranzen gegenüber bioziden Wirkstoffen in Antiseptika und Desinfektionsmitteln

Zusammenfassung

Infektionserreger, die nosokomiale Infektionen verursachen, können auch gegenüber ausgewählten bioziden Wirkstoffen in Antiseptika und Desinfektionsmitteln unempfindlicher werden. In dieser Literaturstudie wird am Beispiel von Chlorhexidindigluconat (CHG) gezeigt, dass bei 20 von bisher 78 untersuchten Bakterienspezies (25,6 %) eine starke Erhöhung der Toleranz ausgelöst werden kann (MHK-Anstieg: > 4-fach). Sie war am stärksten bei *Escherichia coli* (MHK-Anstieg: bis zu 500-fach erhöht) oder *Serratia marcescens* (MHK-Anstieg: bis zu 128-fach erhöht). Gegenüber Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Povidon-Iod (PVP-Iod), Natriumhypochlorit, Peressigsäure, Wasserstoffperoxid und Glutaraldehyd wurde bislang keine relevante und stabile Toleranzentwicklung beschrieben.

Um den Selektionsdruck zu reduzieren, sollten zur Hautantiseptik nur Produkte auf Basis von Alkohol mit Zusatz eines nachweislich wirksamen zusätzlichen Wirkstoffs verwendet werden, für den in der verwendeten Konzentration ein Patientennutzen in der Literatur beschrieben ist, z. B. CHG (niedrigere Raten an Wundinfektionen bzw. Sepsis). Zur Wundantiseptik weisen Wasserstoffperoxid, Natriumhypochlorit sowie PVP-Iod das niedrigste Potenzial zur Toleranzbildung auf. Bei alkoholischen Händedesinfektionsmitteln sollte auf den Zusatz weiterer biozider Wirkstoffe bewusst verzichtet werden. Im Hinblick auf eine mögliche Toleranzbildung sind Präparate zur Flächendesinfektion auf Basis von Peroxiden bzw. Natriumhypochlorit (große Flächen) oder Alkoholen (kleine Flächen) vorteilhaft.

Hintergrund

Der Nutzen der indikationsgerechten Antiseptik und Desinfektion zur Prävention nosokomialer Infektionen ist unbestritten. In der Regel umfasst dieser Nutzen auch die Prävention der Übertragung multiresistenter Erreger (MRE).¹ Die gezielte Händ- bzw. Flächendesinfektion sowie Hautantiseptik wird deshalb von der Kommission für Kranken-

haushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) sowie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die ambulante und stationäre Patientenversorgung ausdrücklich empfohlen.²⁻⁵ Zur Antiseptik der Haut, Wunden oder Schleimhäute sowie zur Desinfektion der Hände, Flächen bzw. Instrumente werden in der Regel Produkte eingesetzt, die einen oder mehrere biozide Wirkstoffe sowie Hilfsstoffe enthalten, um die gewünschte antimikrobielle Wirkung unter Anwendungsbedingungen zu erzielen.

Bei Produkten auf Basis mehrerer Wirkstoffe wird in den letzten Jahren zunehmend darauf geachtet, ob für einen bestimmten Wirkstoff wie beispielsweise Chlorhexidindigluconat (CHG) ein Patientennutzen tatsächlich wissenschaftlich belegt ist (z. B. Reduktion der Katheter-assoziierten Sepsis nach Hautantiseptik oder Reduktion postoperativer Wundinfektionen nach chirurgischer Händedesinfektion) bzw. welche Risiken mit seiner Anwendung verknüpft sein können. Beispielhaft sei hier die 2016 in den USA getroffene Entscheidung der Food and Drug Administration (FDA) zum Verbot von Triclosan und 18 weiteren bioziden Wirkstoffen für antimikrobielle Waschlotionen im häuslichen Umfeld genannt, die international große Beachtung fand.⁶ Einerseits konnten die Hersteller keinen Beleg für die Wirksamkeit von Triclosan und den anderen Wirkstoffen im Sinne eines Gesundheitsnutzens vorweisen, der im Vergleich zu einfachen Waschlotionen ohne antimikrobielle Zusätze zu einer Reduktion von Infektionen führt. Andererseits war bei Triclosan bekannt, dass die Substanz Antibiotikaresistenzen auslösen und hormonähnliche Effekte haben kann. Deshalb wurde für die Substanzen in antimikrobiellen Waschlotionen eine insgesamt negative Nutzen-Risiko-Bewertung ermittelt.⁷

Bakterien können gegenüber bioziden Wirkstoffen in Antiseptika oder Desinfektionsmitteln toleranter werden (z. B. CHG), aber parallel dazu auch gegenüber anderen bioziden Wirkstoffen sowie Antibiotika (Kreuztoleranz bzw. -resistenz).⁸ Dabei wird unter „Toleranz“ eine allgemeine Abnahme der Empfing-

lichkeit gegenüber einem bioziden Wirkstoff verstanden.⁹ Von einer epidemiologischen Resistenz wird gesprochen, wenn bei eingipfeliger Häufigkeitsverteilung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) ein Isolat gegenüber dem bioziden Wirkstoff weniger empfindlich ist als 99,9 % der Isolate der gleichen Spezies.¹⁰ Bei einer zweigipfeligen Häufigkeitsverteilung gelten diejenigen Isolate als resistent, die oberhalb der MHK zwischen beiden Gipfeln liegen.¹⁰ Von einer klinisch relevanten „Resistenz“ spricht man, wenn die für diese Spezies erwartete Wirkung (z. B. Reduktion um mindestens 5 log₁₀-Stufen) gegenüber dem Isolat nicht mehr erreicht wird, so dass in der Folge die zu Recht erwartete Desinfektionswirkung ggf. nicht vollumfänglich eintritt.¹¹

Ein Beispiel für bakterielle Toleranzbildung sei hier genannt. Vor 5 Jahren wurden in Deutschland zahlreiche Tuchspendersysteme für Flächendesinfektionsmittel identifiziert, in denen eine bakterielle Kontamination der Anwendungslösung (meist 0,5 %, Einwirkzeit 1 h) nachgewiesen wurde. Von insgesamt 66 untersuchten Tuchspendern mit Produkten auf Basis oberflächenaktiver biozider Wirkstoffe (z. B. Benzalkoniumchlorid bzw. Glucoprotamin) waren 28 (42,4 %) mit *Achromobacter* spp. oder *Serratia marcescens* kontaminiert, meist hochgradig mit 10⁷ Bakterien pro ml. Anwendungslösungen auf Basis von Alkoholen bzw. Aldehyden wiesen keine bakterielle Kontamination auf. Die Isolate hatten sich so gut an manche biozide Wirkstoffe angepasst, dass sie kaum noch durch das Desinfektionsmittel abgetötet wurden bzw. dass sie sogar in der Lage waren, sich in der Anwendungslösung bei Raumtemperatur zu vermehren.¹² Es wurde sogar vermutet, dass in der Neurochirurgie eine Infektion bei einem Patienten durch die kontaminierte Flächendesinfektionslösung ausgelöst wurde, da das Tuchspender und das Patientenisolat aus dem Liquor die gleiche klonale Zugehörigkeit aufwiesen.¹³

An diesem Beispiel zeigt sich, dass die Anpassungsfähigkeit der Bakterien offenbar von der Art des bioziden Wirkstoffs abhängt. Deshalb stellt sich die Frage, welche bioziden Wirkstoffe aus Desinfektionsmitteln und Antiseptika vermehrt Toleranzen einschließlich Antibiotikaresistenzen bei Bakterien auslösen können und für welche Anwendungen

dieser bioziden Wirkstoffe zur Antiseptik bzw. Desinfektion tatsächlich ein Nutzen für den Patienten belegt ist. In der Folge wird bewertet, wie der Selektionsdruck durch eine achtsamere Auswahl von Antiseptika bzw. Desinfektionsmitteln reduziert werden kann, ohne deren Wirksamkeit zu beeinträchtigen.

Methode

Die Arbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed und ScienceDirect mit den Suchbegriffen „ethanol“, „n-propanol“, „iso-propanol“, „benzalkoniumchloride“, „DDAC“, „hydrogen peroxide“, „peracetic acid“, „polihexanid“, „glutaraldehyde“, „octenidin“, „triclosan“, „sodium hypochlorite“, „silver“, „resistance“, „tolerance“, „adaptive response“, „efflux pump“ und „horizontal gene transfer“ für relevante Originalarbeiten im Zeitraum zwischen 1990 und 2018. Darüber hinaus wurden einzelne ältere Veröffentlichungen, Lehrbücher sowie Übersichtsarbeiten berücksichtigt.

Ergebnisse

Insgesamt wurde die Literatur für 15 biozide Wirkstoffe ausgewertet: n-Propanol, Isopropanol, Ethanol, Povidon-Iod (PVP-Iod), Natriumhypochlorit, Peressigsäure, Wasserstoffperoxid, Glutaraldehyd, Benzalkoniumchlorid, CHG, Silber, Octenidindihydrochlorid, Triclosan, Polihexanid und Didecyl-dimethylammoniumchlorid (DDAC). Beispielhaft werden hier die Ergebnisse für CHG dargestellt, da dieser Wirkstoff für verschiedene Produktarten verwendet wird (z. B. Hautantiseptika, Händedesinfektionsmittel bzw. antiseptische Mundspüllösungen). Schließlich wird ein Überblick über die Ergebnisse der 15 bioziden Wirkstoffe gegeben.

Beispiel Chlorhexidindigluconat

CHG wird seit 1954 als antimikrobiell wirksame Substanz eingesetzt.¹⁴ In der Patientenversorgung findet der Wirkstoff Anwendung in antimikrobiellen Waschlotionen (z. B. 4 % CHG zur Dekolonisation der Haut bei MRE oder zur hygienischen Händewaschung), in Hautantiseptika (z. B. 0,5 % oder 2 % CHG in Kombination mit Alkohol), in Händedesinfektionsmitteln (z. B. 0,5 %–1 % in Kombination mit Alkohol) oder auch in Schleimhaut- bzw. Wund-

antiseptika (z. B. 0,05 %–0,2 % CHG).¹⁵ Für einige klinisch relevante Spezies wurden bereits MHKs zur Feststellung einer epidemiologischen CHG-Resistenz vorgeschlagen (s. Tab. 1).

Spezies	MHK zur Feststellung einer epidemiologischen CHG-Resistenz
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 mg/l
<i>Candida albicans</i> , <i>Enterobacter spp.</i>	16 mg/l
<i>Enterococcus faecium</i>	32 mg/l
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	64 mg/l

Tab. 1 | Vorgeschlagene minimale Hemmkonzentrationen (MHK) zur Bestimmung einer epidemiologischen Resistenz gegenüber Chlorhexidinguconat (CHG).¹⁰

Die Mehrzahl der klinischen Isolate ist auf Basis dieser Cut-Off-Werte als CHG-empfindlich einzustufen,¹⁶ doch wurden in der Literatur Isolate oder Stämme auch mit deutlich erhöhter Toleranz beschrieben: für *Staphylococcus aureus* mit einer MHK bis zu 2.500 mg/l¹⁷, für *Candida albicans* bis zu 4.140 mg/l¹⁸, für *Enterobacter spp.* bis zu 1.000 mg/l¹⁹, für *Enterococcus faecium* bis zu 10.000 mg/l²⁰, für *Enterococcus faecalis* bis zu 2.500 mg/l²¹, für *Escherichia coli* bis zu 312 mg/l¹⁷ und für *Klebsiella pneumoniae* mit einer MHK bis zu 10.000 mg/l²².

Mikrobielle Anpassungsfähigkeit an Chlorhexidindiguconat

Bis 2018 lagen für insgesamt 78 Bakterienspezies Daten in der Literatur vor, aus denen abgeleitet werden kann, ob bzw. wie die Exposition gegenüber CHG-Konzentrationen unterhalb der MHK eine phänotypische zelluläre Veränderung der CHG-Toleranz auslösen kann. Bei Isolaten bzw. Stämmen von 33 Spezies wurde keine Veränderung der Empfindlichkeit festgestellt (42,3 %), bei 25 Spezies kam es zu einer geringen Erhöhung der CHG-Toleranz (MHK-Anstieg: maximal 4-fach; 32,1 %), und bei 20 Spezies zu einer starken Erhöhung der CHG-Toleranz (MHK-Anstieg: > 4-fach; 25,6 %). Von diesen wiesen 8 Spezies eine stabile Veränderung auf, d. h. dass die Toleranz nach Beendigung des Selektionsdrucks durch CHG erhalten blieb. Die stärkste Toleranzbildung wurde bei klinisch relevanten Isolaten wie *E. coli* (bis zu 500-fach toleranter; MHK

von 500 mg/l), *S. marcescens* (bis zu 128-fach toleranter; MHK von 2.048 mg/l), *Pseudomonas aeruginosa* (bis zu 32-fach toleranter; MHK von 1.024 mg/l) und *K. pneumoniae* gefunden (bis zu 16-fach toleranter; MHK von 512 mg/l). Insbesondere Gram-negative Spezies können ihre Empfindlichkeit gegenüber CHG stark anpassen. Kreuztoleranzen wurden nach Exposition gegenüber CHG auch gegenüber anderen Wirkstoffen aus Desinfektionsmitteln beschrieben: eine 6-fach–100-fach erhöhte Toleranz gegenüber Triclosan bei insgesamt 12 Bakterienspezies und eine 4-fach–100-fach erhöhte Toleranz gegenüber Benzalkoniumchlorid (u. a. bei *Enterobacter cloacae* und *Klebsiella oxytoca*).²³

Mechanismen der Wirkstofftoleranz

Die erhöhte Toleranz gegenüber CHG wird teilweise durch Resistenzgene wie das *qacA/B* erklärt.²⁴ Es findet sich vor allem in Isolaten von Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA), seltener in Isolaten von Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA).¹⁵ Diese Resistenzgene finden sich teilweise auf Plasmiden, so dass ihre Weitergabe an andere Bakterienspezies vergleichsweise einfach ist.²⁵ Verschiedene Effluxpumpen wurden im Kontext mit einer Toleranz gegenüber CHG in Spezies wie *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* bzw. *Acinetobacter baumannii* beschrieben.⁹

Antibiotikaresistenzen

In Laborversuchen können durch CHG vereinzelt neue Antibiotikaresistenzen entstehen, z. B. bei *E. cloacae* (Cefotaxime, Cefazidime, Imipenem, Sulphamethoxazol, Tetracyclin), *K. pneumoniae* (Colistin), *E. faecalis* (Ceftazidime, Imipenem) sowie *E. faecium* (Imipenem, Tetracyclin, Ampicillin, Cefotaxime, Ceftazidime).^{23,26} Diese Antibiotikaresistenz wird unter anderem mit Resistenzgenen wie *qacA/B* bzw. *smr* oder Multiresistenz-Plasmiden erklärt.^{27,28}

Ein weiterer Effekt von CHG unterhalb der MHK ist die mehr als 10-fach erhöhte Vancomycin-Resistenz-Genexpression (*vanHAX*) bei einem vanA *E. faecium*.²⁹ Mit *E. coli* wurde unter Laborbedingungen nachgewiesen, dass der horizontale Gentransfer (Sulfonamidresistenz durch Konjugation) durch CHG signifikant erhöht werden kann.³⁰

Überblick zur mikrobiellen Anpassungsfähigkeit an biozide Wirkstoffe

Die Anpassungsfähigkeit der verschiedenen Bakterienspezies gegenüber Wirkstoffkonzentrationen unterhalb der MHK wurde gegenüber 15 häufig eingesetzten bioziden Wirkstoffen unterschiedlich aussagekräftig in der gesichteten Literatur untersucht. **Gegenüber Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, PVP-Iod, Natriumhypochlorit, Peressigsäure, Wasserstoffperoxid und Glutaraldehyd wurde bislang gegenüber keiner Bakterienspezies eine starke und stabile Toleranzentwicklung durch Exposition gegenüber dem jeweiligen Wirkstoff beschrieben.** Bei 7 weiteren Wirkstoffen jedoch konnte in unterschiedlicher Häufigkeit eine starke und stabile Toleranz gegenüber dem untersuchten bioziden Wirkstoff ausgelöst werden (s. Tab. 2). Dabei liegen die meisten Daten für Triclosan (90 Spezies), Benzalkoniumchlorid und CHG vor (jeweils 78 Spezies). Eine starke und stabile Erhöhung der Toleranz zeigte sich nach Exposition gegenüber dem Wirkstoff bei 17,9 % der Spezies mit Benzalkoniumchlorid, bei 14,4 % der Spezies mit Triclosan und bei 10,3 % der Spezies mit CHG. Besonders bedenklich ist dabei, dass hier Spezies mit hoher klinischer Relevanz zu finden sind (s. Tab. 2). Für diese Wirkstoffe ist

deshalb besonders darauf zu achten, dass ein Patientennutzen (Reduktion von Infektionen) nachgewiesen werden kann, wenn sie zusätzlich zu einem Hauptwirkstoff wie Alkoholen in Antiseptika bzw. Desinfektionsmitteln eingesetzt werden. Gegenüber den meisten bioziden Wirkstoffen passen sich vorwiegend Gram-negative Spezies stark und stabil an, lediglich bei Polihexanid fanden sich vorwiegend Gram-positive Spezies wie *E. faecalis* und *S. aureus* mit einer starken und stabilen Toleranzbildung. Die Anpassungsfähigkeit gegenüber Silber hängt praktisch immer vom Vorhandensein der verschiedenen Silberresistenzgene in einer Bakterienzelle ab (*SilA*, *SilE*, *SilP* oder *SilS*), die sich besonders häufig bei *E. cloacae*, *K. oxytoca* sowie *K. pneumoniae* finden lassen.³¹

Diskussion

Die Antiseptik und Desinfektion sind wichtige Elemente, auch um die Übertragung Antibiotika-resistenter Bakterien in der Patientenversorgung zu verhindern. Deshalb ist die Wirksamkeit dieser Produkte durch die Auswahl geeigneter Wirk- und Hilfsstoffe sicherzustellen. Da für einige biozide Wirkstoffe, die in Antiseptika bzw. Desinfektionsmitteln

Wirkstoff	Anzahl untersuchter Spezies	Relativer Anteil der Isolate bzw. Stämme einer Spezies mit einer starken und stabilen Toleranzbildung	Beispiele von Spezies mit klinischer Relevanz
Triclosan	90	14,4 %	<i>A. baumannii</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>
Benzalkoniumchlorid	78	17,9 %	<i>A. baumannii</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>
Chlorhexidindigluconat	78	10,3 %	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. aureus</i> <i>S. maltophilia</i>
Polihexanid	55	3,6 %	<i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i>
DDAC	49	2 %	<i>P. aeruginosa</i>
Silber	20	20 %	<i>E. cloacae</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i>
Octenidindihydrochlorid	3	33 %	<i>P. aeruginosa</i>

Tab. 2 | Relative Häufigkeit von Isolaten bzw. Stämmen von Bakterienspezies, die mit einer starken und stabilen Toleranzbildung gegenüber dem bioziden Wirkstoff reagieren.⁹

verwendet werden, eine Toleranzbildung gegenüber dem Wirkstoff bzw. sogar eine Resistenzbildung gegenüber Antibiotika beschrieben wurde, ist eine kritische Betrachtung von Wirkstoffkombinationen sinnvoll. Denn ein biozider Wirkstoff, der bei Bakterienspezies mit großer klinischer Relevanz starke und stabile Toleranzen auslösen kann, jedoch keinen wesentlichen Beitrag zur Wirksamkeit leistet bzw. keinen Nutzen für den Patienten aufweist, ist verzichtbar. Deshalb ist es wünschenswert, dass das Potenzial der Toleranzentwicklung durch einzelne Wirkstoffe bei der Zulassung von Antiseptika und Desinfektionsmitteln zukünftig stärker berücksichtigt wird. Für die Zulassung neuer Produkte zur Antiseptik bzw. Desinfektion auf Basis mehrerer biozider Wirkstoffe kann das bedeuten, für jeden der Wirkstoffe eine eigene Wirksamkeit innerhalb der Formulierung zu belegen (*vehicle control*), d. h. die Wirksamkeit des Produkts wird vergleichend mit bzw. ohne diesen Wirkstoff untersucht. Auf diese Weise kann für jeden einzelnen Wirkstoff ein wesentlicher Beitrag zur Wirksamkeit in einer Formulierung nachgewiesen werden. Idealerweise sollte darüber hinaus ein Patientennutzen für einen zusätzlichen Wirkstoff zu erwarten sein (Literaturnachweis) bzw. in neuen Studien nachgewiesen sein.

Antiseptic stewardship in der klinischen Praxis

Analog zu *Antibiotic stewardship* kann beim *Antiseptic stewardship* durch eine bewusste Auswahl biozider Wirkstoffe zur Antiseptik bzw. Desinfektion der tägliche Selektionsdruck im patientennahen Umfeld ohne Einbußen bei der antimikrobiellen Wirksamkeit gesenkt werden.⁸ Dazu einige Beispiele:

Hautantiseptika

Die folgenden bioziden Wirkstoffe können zusätzlich zum Alkohol in Hautantiseptika vorhanden sein: CHG, Octenidindihydrochlorid, PVP-Iod oder Benzalkoniumchlorid. Das Risiko der starken und stabilen Toleranzbildung ist besonders bei Benzalkoniumchlorid und CHG hoch. Für Octenidindihydrochlorid und PVP-Iod liegen bislang nur wenige Daten vor. Ein Patientennutzen wurde für 2 % CHG in 70 % Isopropanol zur Hautantiseptik vor Operationen belegt (signifikant weniger postoperative Wundinfektionen), weshalb diese Kombination von der WHO empfohlen wird.^{32–35} Ein Nutzen ist auch

für CHG in Alkohol zur Prävention Katheter-assoziiierter Septikämien belegt.³⁶ Für Octenidindihydrochlorid (0,1 %) ist ein Patientennutzen zur Prävention Katheter-assoziiierter Septikämien wahrscheinlich.^{37,38} Zur Prävention postoperativer Wundinfektionen liegen für Octenidindihydrochlorid bislang keine Erkenntnisse vor. Ein alkoholisches Hautantiseptikum mit Benzalkoniumchlorid zeigt keine nennenswerte antimikrobielle Wirkung auf der Haut im Sinne einer remanenten Wirkung.³⁸ Ein Patientennutzen ist für das niedrig dosierte Benzalkoniumchlorid nicht nachgewiesen, die Nutzen-Risiko-Bewertung ist nach heutigem Erkenntnisstand für diesen bioziden Wirkstoff in einem alkoholischen Hautantiseptikum somit negativ.

Die Empfehlungen der KRINKO lassen Interpretationsspielraum bezüglich der Auswahl zusätzlicher Wirkstoffe in Hautantiseptika zu. So werden die zusätzlichen Wirkstoffe Octenidindihydrochlorid und CHG bei der Anlage eines peripheren Venenkatheters (PVK) optional empfohlen, bei der Pflege des PVK jedoch definitiv empfohlen, allerdings ohne Konzentrationsangaben.⁵ Bei der Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK) werden alkoholische Produkte mit 2 % CHG oder 0,1 % Octenidindihydrochlorid empfohlen, bei der ZVK-Pflege werden beide Substanzen empfohlen, jedoch ohne Konzentrationsangabe.⁵ Für die Hautantiseptik vor Operationen findet sich keine klare Empfehlung für diese zusätzlichen Wirkstoffe, lediglich die Feststellung, dass ihr Zusatz eine Wirkung hat.⁴ Eine pragmatische Lösung könnte die Anwendung eines alkoholischen Hautantiseptikums mit 2 % CHG vor Operationen sein, da hier ein Patientennutzen belegt ist und die Anwendung pro Patient nur selten wiederholt wird (geringerer kumulativer Selektionsdruck). Für die Anlage oder Pflege von Gefäßkathetern könnte alternativ die Anwendung eines alkoholischen Hautantiseptikums mit 0,1 % Octenidindihydrochlorid in Betracht gezogen werden, da hier ein Patientennutzen tendenziell belegt ist und die Anwendung pro Patient durchaus öfter durchgeführt wird (höherer kumulativer Selektionsdruck). Alkoholische Hautantiseptika, die niedrig dosiertes Benzalkoniumchlorid enthalten, sollten wegen der möglichen Toleranzbildung gegenüber Benzalkoniumchlorid nicht routinemäßig verwendet werden.

Wundantiseptika

Im Hinblick auf eine mögliche Toleranzentwicklung gelten nach heutigem Kenntnisstand Wasserstoffperoxid, Natriumhypochlorit sowie PVP-Iod als besonders vorteilhaft gegenüber CHG, Silber bzw. Octenidindihydrochlorid, da bei diesen Substanzen bislang gegenüber keiner Bakterienspezies eine starke Toleranzentwicklung gegenüber diesen Wirkstoffen nachgewiesen wurde. Gegenüber Polihexanid wurden zwar starke und stabile Anpassungsreaktionen beschrieben, doch in vergleichsweise geringem Ausmaß und nur bei Gram-positiven Spezies. Bei einem möglichen Austausch der Wundantiseptika gilt es zu beachten, dass die Wirksamkeit und lokale Verträglichkeit des neuen Produkts mindestens vergleichbar sind.

Händedesinfektionsmittel

Die folgenden bioziden Wirkstoffe können zusätzlich zum Alkohol in Händedesinfektionsmittel vorhanden sein: Benzalkoniumchlorid, CHG, Mece-troniumetilsulfat, Octenidindihydrochlorid oder ortho-Phenylphenol.⁹ **Weder zur hygienischen noch zur chirurgischen Händedesinfektion wurde jemals unter Anwendungsbedingungen eine klinisch relevante Wirksamkeit remanenter Wirkstoffe nachgewiesen, die signifikant über die der Alkohole hinaus geht.³⁹ Ein Patientennutzen wurde für diese zusätzlichen Wirkstoffe noch nie nachgewiesen.** Der fehlende Nutzen für CHG in alkoholischen Händedesinfektionsmitteln wird von der WHO in der Empfehlung zur Prävention postoperativer Wundinfektionen bestätigt.³² Deshalb ist die Empfehlung der KRINKO nur sinnvoll und sollte konsequent umgesetzt werden:

- ▶ Hygienischen Händedesinfektion: Präparate mit Zusatz antimikrobiell remanent wirksamer Wirkstoffe sind *nicht zu empfehlen*, da dadurch keine verbesserte Wirksamkeit erreichbar ist, aber das Risiko von Nebenwirkungen ansteigt.³
- ▶ Chirurgische Händedesinfektion: Der Zusatz eines remanent wirksamen Antiseptikums ist nicht erforderlich und erhöht das Risiko von Nebenwirkungen.⁴

Das ideale Händedesinfektionsmittel enthält somit eine ausreichend wirksame Konzentration an Alkoholen, Hautpflegestoffe und Wasser, verfügt über eine hohe Akzeptanz beim Anwender und eine gute Hautverträglichkeit, insbesondere bei häufiger Anwendung. Auf alkoholische Händedesinfektionsmittel, die weitere biozide Wirkstoffe enthalten, sollte bewusst verzichtet werden.

Flächendesinfektionsmittel

Für die routinemäßige Flächendesinfektion werden häufig Präparate auf Basis quartärer Ammoniumverbindungen wie Benzalkoniumchlorid oder DDAC eingesetzt. Insbesondere für Benzalkoniumchlorid ist eine starke und stabile Toleranzentwicklung bei recht vielen, vor allem Gram-negativen Spezies beschrieben worden. Präparate auf Basis von Peroxiden bzw. Natriumhypochlorit (große Flächen) oder Alkoholen (kleine Flächen) sind im Hinblick auf eine mögliche Toleranzbildung vorteilhaft. Durch die Verwendung von nachweislich wirksamen Flächendesinfektionsmitteln auf dieser Wirkstoffbasis kann der Selektionsdruck reduziert werden. Dabei ist zu beachten, dass die Wirksamkeit (auch unter organischer Belastung), Anwenderakzeptanz und Materialverträglichkeit des eingesetzten Produkts mit dem Vorgängerprodukt vergleichbar sind.

Literatur

- 1 Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Monronga P, Sauvan V, Touveneau S, Perneger TV. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 2000, 356, 1307-1312.
- 2 WHO. Who guidelines on hand hygiene in health care. First global patient safety challenge clean care is safer care. WHO: Geneva, 2009.
- 3 KRINKO am Robert Koch Institut. Händehygiene in einrichtungen des Gesundheitswesens. *Bundesgesundheitsbl* 2016, 59, 1189-1220.
- 4 KRINKO am Robert Koch Institut. Prävention postoperativer Wundinfektionen. *Bundesgesundheitsblatt* 2018, 61, 448-473.
- 5 KRINKO am Robert Koch Institut. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. *Bundesgesundheitsblatt* 2017, 60, 171-215.
- 6 McNamara PJ, Levy SB. Triclosan: An instructive tale. *Antimicrob Agents Chemother* 2016, 60, 7015-7016.
- 7 Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Safety and effectiveness of consumer antiseptics, topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use. *Fed Reg* 2016, 81, 61106-61130.
- 8 Kampf G. Challenging biocide tolerance with anti-septic stewardship. *J Hosp Infect* 2018, 100, e37-e39.
- 9 Kampf G. Antiseptic stewardship: Biocide resistance and clinical implications. Springer International Publishing: Cham, 2018.
- 10 Morrissey I, Oggioni MR, Knight D, Curiao T, Coque T, Kalkanci A, Martinez JL. Evaluation of epidemiological cut-off values indicates that biocide resistant subpopulations are uncommon in natural isolates of clinically-relevant microorganisms. *PLoS One* 2014, 9, e86669.
- 11 Russell AD. Biocide use and antibiotic resistance: The relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *Lancet Infect Dis* 2003, 3, 794-803.
- 12 Kampf G, Degenhardt S, Lackner S, Jesse K, von Baum H, Ostermeyer C. Poorly processed reusable surface disinfection tissue dispensers may be a source of infection. *BMC Infect Dis* 2014, 14, 37.
- 13 Kupfahl C, Walther M, Wendt C, von Baum H. Identical *Achromobacter* strain in reusable surface disinfection tissue dispensers and a clinical isolate. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015, 36, 1362-1364.
- 14 Davies GE, Francis J, Martin AR, Rose FL, Swain G. 1:6-di-4'-chlorophenyldiguanidohexane („hibitane“*). Laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency. *Br J Pharmacol* 1954, 9, 192-196.
- 15 Kampf G. Acquired resistance to chlorhexidine – is it time to establish an “antiseptic stewardship” initiative? *J Hosp Infect* 2016, 94, 213-227.
- 16 Kampf G. Chlorhexidine digluconate. In *Antiseptic stewardship: Biocide resistance and clinical implications*, Kampf, G., Ed. Springer International Publishing: Cham, 2018, pp 429-534.
- 17 Dominciano LCC, Oliveira CAF, Lee SH, Corassin, CH. Individual and combined antimicrobial activity of oleuropein and chemical sanitizers. *J Food Chem Nanotechnol* 2016, 2, 124-127.
- 18 Yadav P, Chaudhary S, Saxena RK, Talwar S, Yadav S. Evaluation of antimicrobial and antifungal efficacy of chitosan as endodontic irrigant against *enterococcus faecalis* and *Candida albicans* biofilm formed on tooth substrate. *Journal of clinical and experimental dentistry* 2017, 9, e361-e367.
- 19 Herruzo-Cabrera R, Garcia-Torres V, Rey-Calero J, Vizcaino-Alcaide MJ. Evaluation of the penetration strength, bactericidal efficacy and spectrum of action of several antimicrobial creams against isolated microorganisms in a burn centre. *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries* 1992, 18, 39-44.
- 20 Ulusoy AT, Kalyoncuoglu E, Reis A, Cehreli ZC. Antibacterial effect of n-acetylcysteine and taurolidine on planktonic and biofilm forms of *Enterococcus faecalis*. *Dental traumatology: official publication of International Association for Dental Traumatology* 2016, 32, 212-218.
- 21 Valenzuela AS, Benomar N, Abriouel H, Canamero MM, Lopez RL, Galvez A. Biocide and copper tolerance in enterococci from different sources. *J Food Prot* 2013, 76, 1806-1809.
- 22 Mengistu Y, Erge W, Bellele B. In vitro susceptibility of gram-negative bacterial isolates to chlorhexidine gluconate. *East African medical journal* 1999, 76, 243-246.
- 23 Gadea R, Glibota N, Perez Pulido R, Galvez A, Ortega E. Adaptation to biocides cetrimide and

- chlorhexidine in bacteria from organic foods: Association with tolerance to other antimicrobials and physical stresses. *Journal of agricultural and food chemistry* 2017, 65, 1758-1770.
- 24 Reich PJ, Boyle MG, Hogan PG, Johnson AJ, Wallace MA, Elward AM, Warner BB, Burnham CD, Fritz SA. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in the neonatal intensive care unit: An infection prevention and patient safety challenge. *Clin Microbiol Infect* 2016, 22, 645. e641–645.e648.
- 25 Johnson RC, Schlett CD, Crawford K, Lanier JB, Merrell DS, Ellis MW. Recurrent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cutaneous abscesses and selection of reduced chlorhexidine susceptibility during chlorhexidine use. *J Clin Microbiol* 2015, 53, 3677-3682.
- 26 Wand ME, Bock LJ, Bonney LC, Sutton JM. Mechanisms of increased resistance to chlorhexidine and cross-resistance to colistin following exposure of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to chlorhexidine. *Antimicrob Agents Chemother* 2017, 61, e01162-01116.
- 27 Wand ME, Baker KS, Benthall G, McGregor H, McCowen JW, Deheer-Graham A, Sutton JM. Characterization of pre-antibiotic era *Klebsiella pneumoniae* isolates with respect to antibiotic/disinfectant susceptibility and virulence in *Galleria mellonella*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015, 59, 3966-3972.
- 28 McNeil JC, Kok EY, Vallejo JG, Campbell JR, Hulten KG, Mason EO, Kaplan SL. Clinical and molecular features of decreased chlorhexidine susceptibility among nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates at Texas children's hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2016, 60, 1121-1128.
- 29 Bhardwaj P, Ziegler E, Palmer KL. Chlorhexidine induces vanA-type vancomycin resistance genes in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2016, 60, 2209-2221.
- 30 Jutkina J, Marathe NP, Flach CF, Larsson DGJ. Antibiotics and common antibacterial biocides stimulate horizontal transfer of resistance at low concentrations. *The Science of the total environment* 2017, 616-617, 172-178.
- 31 Kampf G. Silver. In *Antiseptic stewardship: Biocide resistance and clinical implications*, Kampf G, Ed. Springer International Publishing: Cham, 2018, pp 563-607.
- 32 WHO. *Global guidelines for the prevention of surgical site infections*. WHO: Geneva, 2016.
- 33 Harnoss JC, Assadian O, Kramer A, Probst P, Muller-Lantzsch C, Scheerer L, Bruckner T, Diener MK, Buchler MW, Ulrich AB. Comparison of chlorhexidine-isopropanol with isopropanol skin antiseptics for prevention of surgical-site infection after abdominal surgery. *The British journal of surgery* 2018, 105, 893-899.
- 34 Darouiche RO, Wall MJ, Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, Miller HJ, Awad SS, Crosby CT, Mosier MC, et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antiseptics. *N Engl J Med* 2010, 362, 18-26.
- 35 Tuuli MG, Liu J, Stout MJ, Martin S, Cahill AG, Odibo AO, Colditz GA, Macones GA. A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. *N Engl J Med* 2016, 374, 647-655.
- 36 Mimoz O, Lucet JC, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, Goudet V, Mercat A, Bouadma L, Lasocki S, Alfandari S, et al. Skin antiseptics with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (clean): An open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet* 2015, 386, 2069-2077.
- 37 Dettenkofer M, Wilson C, Gratwohl A, Schmoor C, Bertz H, Frei R, Heim D, Luft D, Schulz S, Widmer AF. Skin disinfection with octenidine dihydrochloride for central venous catheter site care: A double-blind, randomized, controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2010, 16, 600-606.
- 38 Lutz JT, Diener IV, Freiberg K, Zillmann R, Shah-Hosseini K, Seifert H, Berger-Schreck B, Wisplinghoff H. Efficacy of two antiseptic regimens on skin colonization of insertion sites for two different catheter types: A randomized, clinical trial. *Infection* 2016, 44, 707-712.
- 39 Kampf G, Kramer A, Suchomel M. Lack of sustained efficacy for alcohol-based surgical hand rubs containing "residual active ingredients" according to EN 12791. *J Hosp Infect* 2017, 95, 163-168.

Autor

Prof. Dr. Günter Kampf

Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Universitätsmedizin Greifswald

Korrespondenz: guenter.kampf@uni-greifswald.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Kampf G. Bedeutung und Häufigkeit von Toleranzen gegenüber bioziden Wirkstoffen in Antiseptika und Desinfektionsmitteln

Epid Bull 2020;39:3-11 | DOI 10.25646/7062

(Dieser Artikel ist online vorab am 17.8.2020 erschienen.)

Interessenskonflikte

Der Autor hat für Vorträge und Beratung Honorare von Dr. Schumacher GmbH erhalten.