

Konsensus dotyczący Antyseptyki Ran: Aktualizacja 2018

Kramer A

**Institute of Hygiene and Environmental Medicine
University Medicine Greifswald - Germany**

współautorzy

Joachim Dissemmond, Simon Kim, Roald Papke Christian Willy - Niemcy
Dieter Mayer – Szwajcaria
Felix Tuchmann, Ojan Assadian - Austria

Konsensus jest formalnie zatwierdzony przez:

- **Antiseptics Working Group, Int. Soc. Chemother. Infection and Cancer**
- **German Society of Hospital Hygiene**
- **Chronic Wound Initiative**
- **Austrian Society of Infection Control**
- **Organization of German-speaking Societies and Groups in Wound Management**

Uwaga wstępna

Przy opracowaniu Konsensusu przeanalizowano 323 publikacji; cytowanie ich uniemożliwiłoby przeprowadzenie wykładu.

Stąd odniesienia literaturowe będą do publikacji Konsensusu w *Skin Pharmacol Physiol* 2018;31: 28–58 oraz do wybranych pozycji literaturowych.

1.

Wskazania do antyseptyki ran

Założenia

- Wskazania dot. stosowania antyseptyki powinny być ściśle określone; bowiem efekty uboczne, w zależności od czasu stosowania, mogą wystąpić nawet przy stosowaniu nawet najlepiej tolerowanych antyseptyków
- Wszystkie przypadki sukcesu terapeutycznego powinny być analizowane

Wskazania do terapii

- Rany przewlekłe - krytycznie skolonizowane
- Zakażone ranyd ostre i przewlekłe
- Dekolonizacja ran z MRSA i innych drobnoustrojów lekoopornych

Profilaktyka infekcji

- Do ostrych ran zagrożonych infekcją – skontaminowanych ran urazowych, ugryzień, ran kłutych i postrzeleń, oparzeń >15% powierzchni ciała, przed-, śród- i pooperacyjnie (w celu profilaktyki zakażenia miejsca operowanego).

2.

Wymagane spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej antyseptyków

Z badań własnych nieopubl.: wszystkie przebadane owrzodzenia stopy cukrzycowej (n=990) były skolonizowane przez:

- *P. aeruginosa* (51%)
- *K. pneumoniae* (17%)
- *E. cloacae* (16%)
- *E. coli* (10%)
- **3% MD-GN, w tym 95% *P. aeruginosa***, brak MRSA, brak VRE
- inne: *C. freundii* i *C. koseri*, *P. vulgaris*, *K. oxytoca*, *P. multocida*, *E. aerogenes*, *S. liquefaciens* and *S. fronticola*, *M. morganii* i *M. sibonii*, *Leclercia adecarboxylata*, *Raoul ornithinolytica*

Obecność MDRO koreluje z: neuropatią, zapaleniem kości, powierzchnią owrzodzenia > 4 cm² + częstszą koniecznością interwencji chirurgicznej. Nie jest związana z rodzajem owrzodzenia, stanem pacjenta, czasem hospitalizacji

Gadepalli R, et al. A clinico-microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital. *Diabetes Care* 2006;29(8):1727-32

Rozwój infekcji w ranie przewlekłej

- **Etap 1: Mikrobiota skóry tworzy biofilm przy braku odpowiedzi układu immunologicznego**
- **Etap 2: Rozwój infekcji przewlekłej – agregacja tzw. patogrup funkcjonalnie równoważnych n.p. *Cutibacterium* + *Corynebacterium* + CNS)**
- **Pojawienie się toksykogennych/ β -hemolitycznych streptokoków lub gronkowców powoduje postępujące zniszczenie tkanki, obecność szczepów nietoksynogennych koreluje natomiast z zapaleniami kości**
- **Nie stwierdzono natomiast zależności między obecnością wielogatunkowej mikrobioty a stanem niegojących się owrzodzeń stopy cukrzycowej**

Oates A, et al. Molecular and culture-based assessment of the microbial diversity of diabetic chronic foot wounds and contralateral skin sites. J Clin Microbiol 2012; 50: 2263-71

- **Sekwencjonowanie vs. posiewy: drobnoustroje beztlenowe 87% vs. 23%, Gram-dodatnie laseczki 78% vs. 4%**

Mikrobiom owrzodzenia stopy cukrzycowej

J. Jneid et al.

Human Microbiome Journal 5-6 (2017) 1-6

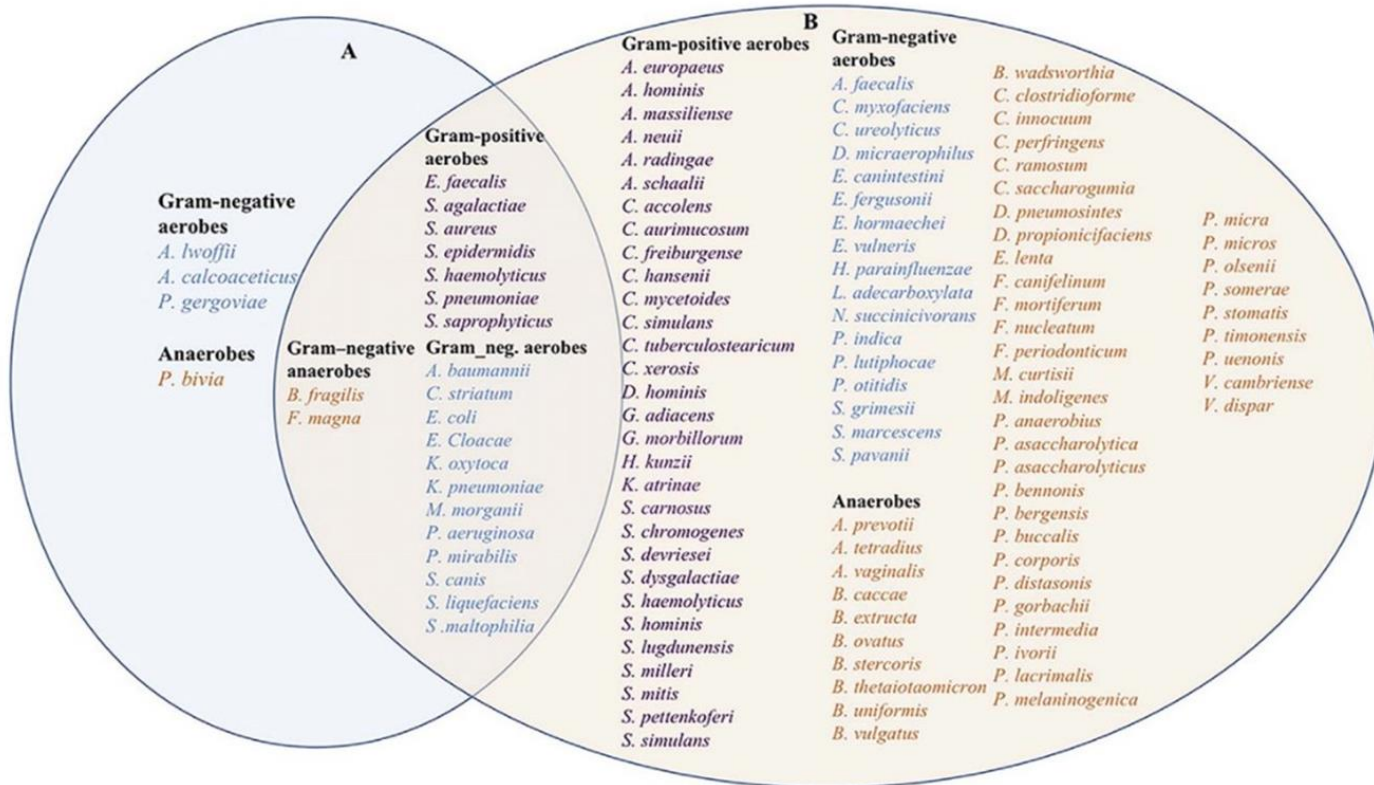


Fig. 1. Bacterial species identified from patients with diabetic foot ulcer or infection by culture-based (A) or molecular-based methods (B). See detailed name of the bacterial species in Supplementary Material.

Podsumowanie odnośnie pożądanego spektrum aktywności antyseptyków

Spektrum powinno być tak szerokie jak to możliwe, a charakter aktywności przeciwdrobnoustrojowej powinien być bójczy a nie statyczny.

Tak naprawdę nie znamy jeszcze prawdziwego składu populacji drobnoustrojów wywołujących zakażenia poszczególnych typów ran – posiewy pozwalają nam jedynie na izolację drobnej zaledwie części patogenów infekujących przewlekłe owrzodzenia.

3.

Wymagania dotyczące substancji aktywnej antyseptyku

- **Nie stosować miejscowo antybiotyków – wysokie ryzyko rozwoju oporności**
- **Zmniejszenie ryzyka nabycia oporności** → bakteriobójczy a nie bakteriostatyczny mechanizm działania: prawdziwe dla PVP-jod, podchloryn, poliheksanidyna (PHMB), oktenidyna (OCT), kwas octowy; z drugiej strony – diglukonian chlorheksydyny (CHG) oraz jony srebra indukujące aktywność pomp effluksowych/ białko wiążące srebro
- **Szerokie spektrum aktywności + wysoka skuteczność względem biofilmów**
- **Utrzymująca się aktywność w miejscu aplikacji**
- **Tolerancja** – zasada: „na rany przewlekłe nie stosuj niczego, czego nie zastosowałbyś na oczy”.

4.

Wymogi związane ze skutecznością

faza 2, etap 1: Test zawiesinowy (EN 13727)

Drobnoustroje testowe:

- *S. aureus*, *P. aeruginosa*
- *E. faecium*, *C. albicans*

Obciążenie organiczne:

- Min. Ess. Medium (MEM) + FBS 10% (= wysięk z rany)
- 30% odwłókniona krew barania

Wymóg: ≥ 3 lg w ciągu określonego czasu ekspozycji

Faza 2, etap 2: test z nośnikiem (EN 14561)

Wymóg ≥ 3 lg w ciągu określonego czasu ekspozycji

Phase 3: Ochotnicy

Wymóg: Gojenie zachodzi efektywnie, przemywanie antyseptykiem powinno działać znacznie skuteczniej niż przemywanie roztworem Ringera

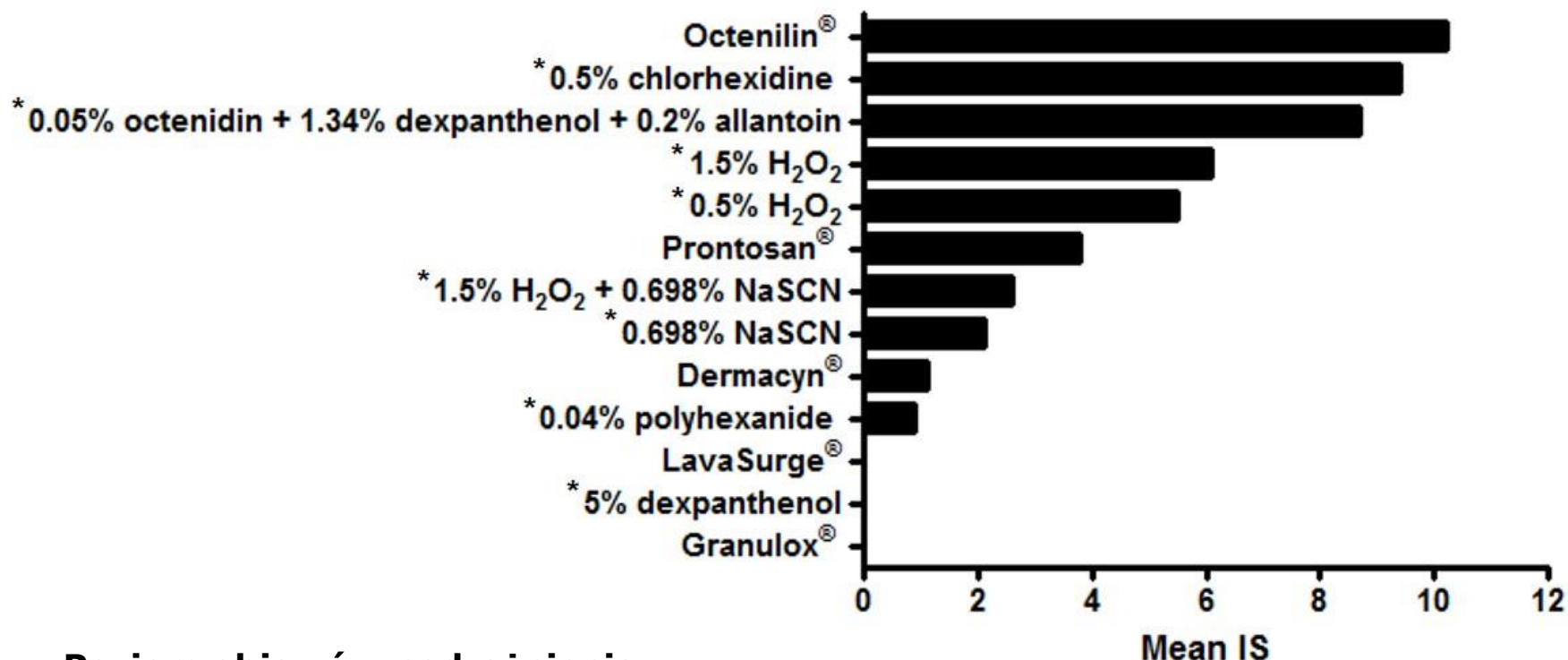
5.

Wymogi związane z tolerancją na antyseptyk

Tolerancja względem antyseptyku powinna być porównywalna dla wykazywanej przez roztwór Ringera, sól fizjologiczną, hydrożel – antyseptyk powinien wzmacniać gojenie rany

- **Brak efektów cytotoksycznych względem innych tkanek poddanych ekspozycji (np. chrząstki, centralnego układu nerwowego, otrzewnej)**
- **Brak potencjału alergizującego**
- **Brak efektów ubocznych na skutek adsorpcji**
- **Brak zagrożenia długoterminowymi efektami ubocznymi (mutagenność, rakotwórczość, teratogenność)**

Potencjał podrażnieniowy . Test błony omocznioowo-kosmówkowej zarodka kurzego (HET CAM)



Poziom objawów podrażnienia

0 = brak (0.0 – 0.9)

1 = słaba reakcja (1.0 – 4.9)

2 = umiarkowana reakcja (5.0 – 8.9)

3 = ostra reakcja (9 – 21)

W druku w czasopiśmie WWR

Substancje wykazujące brak lub niski potencjał drażniący powinny być preferowane w celu osiągnięcia optymalnych rezultatów.

Wysoce pożądana cecha – selektywna siła bójcza



**Wykazywana względem drobnoustrojów,
ale nie względem komórek
eukariotycznych w ko-kulturze**

**Do te pory udowodniona eksperymentalnie
dla:**

- **PHMB**
- **Kwasu octowego**
- **NaOCl**

6.

Porównanie substancji antyseptycznych

Substancja	Utrzymująca się aktywność	Gojenie rany	Tolerancja chrząstki	Uwrażliwienie	Ryzyko układowe
PHMB	+	wspomaga	Yes $\leq 0,005\%$	Tak (rzadko), Szok anafilaktyczny (n = 3)	Nie
OCT	+	Nie hamuje	Nie	Nie	
PVP-jod	-	Częściowo hamuje	Tak (0.5%)	Tak	Tak
NaOCl / HOCl	-	wspomaga	No	Nie	Nie
Kwas octowy	-	wspomaga przy 0.15%	?		
Ag+	+	hamowanie	?		Tak

7.

Rekomendacje wyboru antyseptyku

Oktenidyna (OCT)

- **0.1%: rany ostre, skontaminowane, powierzchniowe pourazowych, w tym skolonizowanych przez MRSA**

Octenisept® (0.1 % OCT + fenoksyetanol (PE))

- **0.05%: OCT w przypadku ran przewlekłych**
Octenilin® żel (0.05 % OCT bez PE)

- **OCT + Vac Instill w przypadku ran głębokich**

Wprowadzanie oktenidyny w głąb tkanki strzykawką może prowadzić do uszkodzeń tkankowych. Oktenidyna ma zastosowanie powierzchniowe – nakładana powinna być przez rozmaz lub sprayowanie.

Podwyższony poziom tolerancji *P. aeruginosa* na oktenidynę + oporność krzyżowa na inne środki bójcze

Warunki laboratoryjne symulujące środowisko kliniczne

- 7 szczepów klinicznych poddanych było działaniu rosnących stężeń antyseptyku.
- Mierzono MIC dla OCT i CHG względem szpitalnych *P. aeruginosa* poddawanych działaniu rozcieńczonych roztworów OCT

Wyniki

- Część szczepów uzyskała zdolność przeżycia w >50% stężenia roboczego OCT w określonych czasach kontaktowych
- 7 szczepów uzyskało stabilny poziom tolerancji na OCT podwyższony 32x w stosunku do poziomu podstawowego
- Zaobserwowano oporność krzyżową na amikacynę, tobramycynę (2x) i kolistynę (4x) oraz bromek didecylodimetyloamoniowy, ale nie na BAC
- Zmiany fenotypowe

Wnioski

- **Ekspozycja *P. aeruginosa* na niskie stężenia OCT bądź nieodpowiednia aplikacja OCT może prowadzić do nabycia oporności**
- Shepherd et al. *Pseudomonas aeruginosa* adapts to octenidine in the laboratory and a simulated clinical setting, leading to increased tolerance to chlorhexidine and other biocides, J Hosp Inf 2018; pii: S0195-6701(18)30188-9.

Obniżona wrażliwość szczepów klinicznych

- **MRSA (n=31) 2013-2014 vs. 2002-2012: znaczący wzrost MIC (0.49 vs. 0.86 mg/L) oraz MBC (0.49 vs. 1.0 mg/L = 0.0001%; zastosowane stężenie. 0.05%)**
- **Pojawienie się szczepów o zmniejszonej oporności na OCT w ciągu pierwszego roku wprowadzenia OCT do zastosowania klinicznego**
- **Zmiany fenotypowe, nie klonalne**

Ostrzeżenie

- **Antyseptyki należy stosować zgodnie z zaleceniami**
- **Woda po myciu antyseptycznym pacjenta nie może zostawać w zlewie w sali chorych**

Hardy et al. Increased usage of antiseptics is associated with reduced susceptibility in clinical isolates of Staphylococcus aureus. mBio 2018; 9:e00894-18.

Rekomendacje do zastosowania PHMB

- **Profilaktyka zakażeń rozległych, skontaminowanych ran pourazowych (0.04%) – obecnie zalecenie dotyczące jedynie PHMB**
- **Substancja pierwszego rzutu w leczeniu zainfekowanych ran przewlekłych i oparzeń II/III stopnia - stężenie (0.02%); opatrunki zawierające antyseptyk**
- **Dekolonizacja MRSA**
- **Profilaktyka infekcji miejsca operowanego (SSI):**
 - **Pojedyncza irygacja urazów tkanki miękkiej (3 min)**
 - **Punkt wejścia zewnętrznego stabilizatora**
 - **Wraz z opatrunkiem po operacjach chirurgicznych**
 - **Szwy na przecięciu mostka po operacji kardiologicznej**

Działanie betainy i PHMB (Prontosan®)

Betaina to surfaktant wzmacniający:

- **Skuteczność przeciwdrobnoustrojową**
- **Efekt czyszczący- tkanka martwicza może być nawilżona kompresem nasączonym Prontosanem® przez 10-15'; nawilżanie zalecane jest w przypadku nieskontaminowanej tkanki martwiczej**
- **Potencjał podrażniający – w akceptowanym zakresie**

Wykazano, że stosowanie betainy przekłada się na zmniejszenie cytotoksyczności antyseptyku

Rekomendacje użycia NaOCl/HOCl

- **Z wyboru do pojedynczego lub wielokrotnego oczyszczenia skontaminowanych ran pourazowych oraz do wielokrotnego oczyszczania ran przewlekłych – do zakończenia fazy oczyszczania**
- **Rany odsłaniające składowe centralnego układu nerwowego lub takie, w których istnieje prawdopodobieństwo pozostawienia płynu antyseptycznego w ranie po zszyciu**
- **Laważ otrzewnej w bakteryjnym zapaleniu otrzewnej**
- **W przypadku ran głębokich i stosowania Vac-Instill**
- **Profilaktyka zakażeń ran oparzeniowych**
- **Dekolonizacja MRSA**
- **Profilaktyka zakażeń SSI**

Rekomendacje do stosowania PVP-I

- **Z wyboru w połączeniu z antyseptykiem na bazie alkoholu w przypadku ran kłutych, przy zagrożeniu ryzykiem kontaminacji rany HBV, HCV lub HIV) a także silnie krwawiących ran po ugryzieniu**

Wykazywany efekt przeciwwirusowy oraz aktywność wewnątrzkomórkowa przewyższają ryzyko związane z efektami ubocznymi wywieranymi przez PVP-I na tarczycę

- **Ostatnia irygacja przed zamknięciem rany – w celu uniknięcia zakażenia miejsca operowanego (0.35%)**
- **Nie powinien być stosowany na rany przewlekłe, wyjątkiem jest liposomalny PVP-I**

Rekomendacje do stosowania związków srebrowych

Antyseptyk drugiego rzutu w leczeniu krytycznie skolonizowanych i zainfekowanych ran przewlekłych

- **W 28 z 39 badań kontrolowanych wykazano, że zastosowanie srebra przekłada się na przyspieszone gojenie rany, redukcję miana bakteryjnego a także zmniejszenie poziomu bólu i podniesienie jakości życia pacjentów**
- **Na bazie rekomendacji eksperckich, zastosowanie w leczeniu ran krytycznie skolonizowanych lub zainfekowanych albo do celu dekolonizacji MRSA jest zalecane do 14 dni. Po upływie tego czasu konieczna jest ocena zasadności dalszej terapii.**
- **Zastosowanie na dużej powierzchni ciała, stosowanie długie i profilaktyczne nie jest wskazane ze względu na absorpcję i toksyczność**

Dane kliniczne dot. stosowania antyseptyków na rany

kryterium	NaOCl/HOCl	OCT	PHMB	PVP-I
efektywność	tak			
Płukanie otrzewnej w bakteryjnym zapaleniu otrzewnej	możliwe	przeciwwskazane		
Stosowanie na centralny układ nerwowy	możliwe	przeciwwskazane		
Stosowanie na chrząstkę	przeciwwskazane		<0.005%	tak (0.5%)
Skuteczność> niż Ag ⁺	wyższa	znacznie	Znacznie	skuteczna
PVP-I	Znacznie wyższa	wyższa	Znacznie	-
Chlorheksydyna	Brak danych	Brak danych	Znacznie	Brak danych
Profilaktyka SSI	możliwa	Brak danych	skuteczna	skuteczna

Antyseptyki odpowiednie do profilaktyki infekcji poprzez irygację rany

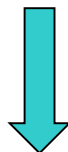
Rany ostre, złożone, otwarte, skontaminowane złamania, pacjenci rozległe zranienia, zniszczona architektura tkanek miękkich (postrzały, wybuchy)

- **Przemywanie NaOCl/HOCl, krótki wymagany czas ekspozycji; wystarczający czas ekspozycji śródoperacyjnej -1 min**
- **Alternatywnie 1-3 min przemywanie PHMB - dodatkowy efekt utrzymującej się aktywności**

Przemywanie roztworem Ringera lub solą fizjologiczną nie jest skuteczne

Antyseptyki odpowiednie do profilaktyki infekcji poprzez irygację rany

Wszystkie obszary ciała poddane operacji mogą ulec kontaminacji drobnoustrojami w jej trakcie



Pole operacyjne w przypadku „przedłużonej” operacji (> 75% w porównaniu do standardowego czasu) w celu uniknięcia SSI powinno zostać:

- **Przeplukane NaOCl/HOCl (hipotetycznie) lub**
- **Przeplukane PVP-I (0.35%)**

Fournel I, Tiv M, Soulias M, et al. Meta-analysis of intraoperative povidone-iodine application to prevent surgical-site infection. Br J Surg 2010;97:1603–13.

Meurs van SJ, Gawlitta D, Heemstra KA, Poolman RW, Vogely HC, Kruyt MC. Selection of an optimal antiseptic solution for intraoperative irrigation: an in vitro study. J Bone Joint Surg Am 2014; 96(4): 285-91.

Należy także dbać o nawilżenie łożyska rany oraz analizę rany pod kątem zmian patologicznych przed jej zamknięciem

Antyseptyki odpowiednie do profilaktyki infekcji poprzez irygację rany

Ostre, zakażone rany po oczyszczeniu lub przed NPWT (z lub bez wlewem)

Śródoperacyjnie – wodny roztwór PHMB 0.04 %, irygacja z NaOCl/HOCl, nierozcieńczony wodny roztwór PVP-jod (rany traumatyczne odniesione na polu walki)

(NPWTi)

- **Po usunięciu owrzodzenia/ oczyszczenie NPWTi za pomocą PHMB 0.02% lub NaOCl / HOCl**
- **PVP-jod (0.5%) jest odpowiedni przy infekcji stawu kolanowego (z racji możliwości kontaktu antyseptyku z chrząstką)**
- **Przy możliwości kontaktu ze składowymi układu nerwowego – obecnie jedynie NaOCl/HOCl**

8.

Perspektywy

Ocena skuteczności

- **Połączenia terapii w podciśnieniu (NPWT) z wlewem antyseptycznym (NPTWi)**
- **Antyseptyki zaw. kwas octowy (0.25-1%)**
- **Zimna plazma o wysokiej zgodności tkankowej**

Podsumowanie

Nie powinno się stosować CHG tylko

- PHMB
- OCT (tylko do ran powierzchownych)

Nowa opcja:

NaOCl/HOCl

Do wskazań specjalnych

- PVP-I

Do wycofania

- Chinolinol
- Nitrofur

Przestarzałe związki/sposoby ich stosowania

- Miejscowe stosowanie antyseptyków
- Związki barwne
- Związki rtęciowe
- H₂O₂

Złota zasada antyseptyki

Najskuteczniejszym antyseptykiem nie jest najsilniejszy z nich, tylko najodpowiedniejszy.

Axel Kramer

Zapamiętaj:

Niezmiernie ważne jest zachowanie odpowiedniej równowagi między siłą bójczą antyseptyku, czasem jego stosowania, mechanizmem działania przeciwdrobnoustrojowego oraz efektem wywieranym przez antyseptyk na tkanki gospodarza

Odpowiedzi na zadawane pytania

1. Jakie cechy poliheksanidyny (PHMB) sprawiają, że została określona w konsensusie mianem „antyseptyku z wyboru” w leczeniu ran krytycznie skolonizowanych, zainfekowanych ran przewlekłych w tym oparzeń?

- **Skuteczność *in vitro***
- **Brak efektów ubocznych względem tkanek pacjenta**
- **Utrzymujący się efekt działania**
- **Najwyższa przydatność w leczeniu ran przewlekłych wykazana w badaniach klinicznych**

Skuteczność *in vitro*

– czas ekspozycji dla RF ≥ 3 log

Antyseptyk	Obciążenie	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Octenidine-Gel 0,1%	MEM + FBS (10%)	5 min	30 min
	krew (30%)	3 h	10 h
Octenidin-Gel 0,05%	MEM + FBS (10%)	5 min	30 min
	krew (30%)	3 h	10 h
PHMB-Gel 0,04%	MEM + FBS (10%)	3 h	30 min
	krew (30%)	3 h	3 h
PHMB-Gel 0,02%	MEM + FBS (10%)	3 h	3 h

Schedler K, Assadian O, Brautferger U, Müller G, Koburger T, Classen S, Kramer A.. Proposed phase 2/ step 2 in-vitro test on basis of EN 14561 for standardised testing of the wound antiseptics PVP-iodine, Chlorhexidine digluconate, Polihexanide and Octenidine dihydrochloride. BMC Inf. Dis. 2017; 17: 143.

Tolerancja PHMB vs. antybiotyki w kroplach do oczu w teście HETCAM

Substance	Agent (%)	Response ¹ after (n)		
		0.5 min	2 min	5 min
Lavasept 0.1 %	Polihexanide (0.02)	0 (13)	0 (13)	0 (13)
Dispaphenicol	Chloramphenicol (0.5)	0 (1) 1a (8)	0 (1) 1a (8)	1a (3) 2a (6)
Floxal	Ofloxacin (0.3)	0 (4) 1a (2)	0 (4) 1a (2)	0 (3) 1a (3)
Kanamytrex	Kanamycin (0.62)	0 (2) 1a (6)	0 (2) 1a (6)	0 (2) 1a (6)
Posifenicol	Azidamfenicol (1)	0 (6) 1a (3)	0 (4) 1a (1) 1c (3) 2a (1)	0 (2) 1a (2) 1c (1) 2a (4)
Refobacin	Gentamicin (0.5)	0 (3)	0 (1) 1a (2)	0 (1) 1a (2)
		a	b	c
Hyperemia = 1		low	moderate	strong
Hemorrhagy = 2		sporadic	numerous	copious

Kramer A, Behrens-Baumann W. Ophthalmologica 1997; 211 (Suppl 1):68-76.

Stopień podrażnienia (IS) po 5 min

(Harnoss et al. in rev.)

Substancje aktywne	IS	klasyfikacja
LavaSurge®	0	Brak reakcji (0-0,9)
Granudacyn (NaOCl/HOCl)	1,1	Lekka reakcja (1.0 – 4.9)
Prontosan® (PHMB + Betain)	4,2	
0.5% diglukonian chlorheksydney	9,4	Ostra reakcja (9-21)
Octenilin (0.05% Octenidine)	10,2	

Wyższa skuteczność PHMB w badaniach klinicznych dotyczących leczenia ran przewlekłych

Agent Substancja	Comparison with PHMB
Ag⁺	w porównaniu do PHMB
PVP-I	sign. better PHMB znacznie lepsza
Chlorhexidine	
Octenidine	No study brak badań

Daeschlein G, Assadian O, Bruck JC, Meinel C, Kramer A, Koch S. Feasibility and clinical applicability of polyhexanide for treatment of second-degree burn wounds. Skin Pharmacol Physiol 2007; 20:292-6.

2nd: Na jakiej zasadzie działa poliheksanidyna – czy działa skutecznie także względem bakterii Gram(-)?

Szerokie spektrum aktywności

1 Interakcja z anionowymi fosfolipidami błony komórkowej

PHMB oddziałuje z anionowymi grupami głównymi zewnętrznej warstwy błony komórkowej poprzez kationowe grupy biguanidowe i jednocześnie usuwając z powierzchni Ca^{2+} .

- Hydrofobowe jednostki heksametylenu z PHMB nie integrują się z hydrofobową podwójną błoną fosfolipidową.
- PHMB prowadzi do połączenia grup anionowych fosfolipidów w klastry, które posiadając taki sam ładunek odpychają się od siebie jednocześnie odsuwając od siebie hydrofobowe ogony fosfolipidowych kwasów tłuszczowych błony podwójnej. **Prowadzi to do destabilizacji błony i wzrostu przepuszczalności.**
- Anionowe glicerofosfolipidy są głównym składnikiem błony komórkowej bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, ale nie występują w błonie komórek człowieka. To tłumaczy wysoką tolerancję komórek eukariotycznych na PHMB, ponieważ zawierają one głównie fosfatydylocholinę (lecytynę) w błonie komórkowej. PHMB również oddziałuje z fosfatydylocholiną, ale nie prowadzi to do niekorzystnych dla komórek pacjenta objawów.

Prawdopodobny mechanizm aktywności

2. PHMB tworzy nano-struktury, które oddziałują z błoną fosfolipidową na podobnej zasadzie co dodatnio naładowane nanocząstki bądź peptydy przeciwdrobnoustrojowe.

- **PHMB wnika do komórki bakteryjnej, u których dochodzi do dyzregulacji podziałów komórkowych i kondensacji DNA – co sugeruje że dochodzi do wiązania się PHMB z DNA. Jest to jeden z prawdopodobnych mechanizmów aktywności przeciwdrobnoustrojowej.**
- **Wyżej wspomniana zdolność PHMB do selektywnego połączenia z kwasem nukleinowym bakterii a nie komórek eukariotycznych sprawia, że nie przewiduje się indukcji oporności na ten antyseptyk.**

Chindera K et al. The antimicrobial polymer PHMB enters cells and selectively condenses bacterial chromosomes. Sci Rep 2016 ;6:23121

Lin JQ, Alexander-Katz A. Cell membranes open “doors” for cationic nanoparticles/ biomolecules: Insights into uptake kinetics. ACS Nano 2013; 7(12): 10799- 808

Zorko M, Langel U. Cell-penetrating peptides: Mechanism and kinetics of cargo delivery. Adv Drug Delivery Rev 2005; 57(4): 529-45

Efektywne stężenia. (mg/L) Gram+/Gram-.

Ekspozycja (min)	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
1	250	500
5	250	125
10	50	50
60	5	5
360	2.5	2.5

Koburger T, Hübner NO, Braun M, Siebert J, Kramer A. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. JAC 2010;65(8):1712-9

3rd: Czy drobnoustroje mogą nabyć odporność na PHMB?

Brak jest doniesień wskazujących na istnienie nabytej oporności drobnoustrojów na PHMB

Z racji niespecyficznego mechanizmu działania – przerwanie ciągłości błony + kondensacji bakteryjnego materiału genetycznego – nabycie oporności drobnoustrojów względem PHMB – jest niezwykle mało prawdopodobne.

4th: Co to znaczy, że PHMB cechuje się indeksem biogodności BI wyższym niż 1?

Współczynnik IC₅₀/hodowli linii komórkowej (L929) i poziom redukcji miana bakteryjnego > 3 lg

czynnik	BI [30 min]	
	L929/ <i>E. coli</i>	L929/ <i>S. aureus</i>
oktenidyna	1.73	2.11
poliheksanidyna	1.51	1.36
PVP-I	0.9	1.0
Diglukonian chlorheksydyny	0.68	0.68
Triclosan	0.23	0.46
Ag(I)-Sulfadiazin, AgNO ₃	niepoliczalne	niepoliczalne

Müller G, Kramer A. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. J Antimicrob Chemother 2008; 61(6):1281-7.

5th: Czy pH ma wpływ na aktywność PHMB w ranach? A jeśli tak, to jaki?

- Aktywność przeciwbakteryjna (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) CHX i OCT jest pH-niezależna w zakresie pH=5.0–9.0.
- Aktywność przeciwdrobnoustrojowa PVP-I jest znacznie obniżona w wysokim pH.
- Przeciwnie, PHMB wykazuje podwyższoną aktywność w wysokim pH.

Ta specyficzna cecha PHMB ma pozytywny wpływ na proces leczenia, ponieważ bakterie z gatunku *S. aureus* i *P. aeruginosa* w wysokim pH wykazują się wyższą podatnością na działanie środków przeciwdrobnoustrojowych

Wiegand C et al. pH influence on antibacterial efficacy of common antiseptic substances. *Skin Pharmacol Physiol* 2015;28:147–58

6th: Czy PHMB jest skuteczne względem *Acanthamoeba*?

PHMB jest najskuteczniejszą substancją w walce z infekcjami wywoływanymi przez *Acanthamoeba keratitis* (zarówno przez cysty jak i trofozoity)

- **PHMB wykazuje się skutecznością względem *Acanthamoeba keratitis* nawet w tak niskich stężeniach jak 0.025% - zarówno samodzielnie, jak i w połączeniu z propamidyną oraz neomycyną.**
- **PHMB jest skuteczne względem cyst *Acanthamoeba* w stężeniach 0.009%, 0.006% i 0.0024% po 8, 24 i 48 h czasu kontaktowego**

7th: Czy stosowanie PHMB w trakcie antybiotykoterapii systemowej może prowadzić do efektów antagonistycznych?

Interakcje PHMB z antybiotykami β -laktamowymi

Germ	Ampicillin	Oxacillin	Imipenem	Ceftazidim	Piperacillin/ Tazobactam	
<i>S. aureus/</i> <i>MRSA</i>	Synergizm	Synergizm		Nie badano	Nie badano	
<i>E. faecalis</i>		Nie badano	Synergizm		Nie badano	
<i>E. faecium</i>				synergizm		
<i>P. aeruginosa</i>						
<i>E. coli</i>						

Z CHG – brak interakcji lub antagonizm

Hübinger L. Interaction of β -lactam-antibiotics with the antiseptics octenidine dihydrochloride, polihexanide and Chlorhexidine digluconate. Diss Med Fak Univ Greifswald, 2010.

8th: Czy wykazano skuteczność kliniczną PHMB względem wielolekoopornych ziarniaków, np. MRSA?

- **Wykazano, że PHMB zabija MRSA znajdujące się wewnątrz komórek ludzkich keratynocytów**

Kamaruzzaman NF et al. Bactericidal effects of polyhexamethylene biguanide against intracellular *Staphylococcus aureus* EMRSA-15 and USA 300. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(5):1252-9.

- **PHMB rozproszające na skontaminowane rękawiczki redukuje liczbę *E. coli* opornych na karbapenemy, MRSA i ESBL *K. pneumoniae* o ~4.5 lg w ciągu 10 min lub ~2.5lg w przypadku gdy rękawiczki były pokryte krwią lub ziemią**

Ali S et al. Effect of poly-hexamethylene biguanide hydrochloride (PHMB) treated non-sterile medical gloves upon the transmission of *Streptococcus pyogenes*, carbapenem-resistant *E. coli*, MRSA and *Klebsiella pneumoniae* from contact surfaces. *BMC Infect Dis.* 2017; 17: 574.

- **PHMB jest skuteczne przeciwko enterokokom opornym na wankomycynę**

Moore K et al. Using PHMB antimicrobial to prevent wound infection. *Wounds* 2007; 3(2):96-102.

Skuteczność PHMB względem MDRO

- **Działaniu PHMB z betainą poddano 21 wielolekoopornych szczepów *S. aureus*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *E. coli*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, w tym lekooporne klony epidemiologiczne**
- **PHMBz betainą – stosowana nawet w niskich stężeniach i krótkim czasie kontaktowym - wykazała się wysoką aktywnością bakteriobójczą względem wszystkich wymienionych wyżej testowanych szczepów wielolekoopornych**

López-Rojas R et al. In vitro activity of a polyhexanide-betaine solution against high-risk clones of multidrug-resistant nosocomial pathogens. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017;35(1):12-9.

9th: Czy PHMB można stosować (zgodnie z zaleceniami) u pacjentek w ciąży?

- **Przeciwwskazania – pierwsze 4 miesiące ciąży**
- **Po upływie 4 miesięcy, stosowanie PHMB powinno być poddane ocenie korzyści/zagrożeń – jednak od 5 miesiąca ciąży stosowanie PHMB nie niesie ze sobą ryzyka – z powodu braku absorpcji ze skóry, błon śluzowych i ran**

10th: Czy PHMB można używać wraz z podciśnieniowym leczeniem ran (NPWT)?

- **Wyniki badań na modelu zwierzęcym**

Davis K et al. Simultaneous irrigation and negative pressure wound therapy enhances wound healing and reduces wound bioburden in a porcine model. Wound Repair Regen 2013; 21: 869 – 75.

Phillips PL et al. The effect of negative pressure wound therapy with periodic instillation using antimicrobial solutions on Pseudomonas aeruginosa biofilm on porcine skin explants. Int Wound J 2013; 10 (suppl 1): 48 – 55

Wyniki na modelu zwierzęcym znajdują odzwierciedlenie w wynikach klinicznych

- **Osteomyelitis miednicy i kończyn dolnych: NPWT wspomagane PHMB znacznie lepsze w porównaniu do próby histocytycznej**

Timmers MS, et al. Negative pressure wound treatment with polyvinyl alcohol foam and polyhexanide antiseptic solution instillation in posttraumatic osteomyelitis. Wound Repair Regen 2009;17(2):278-86.

- **Wieloośrodkowe, prospektywne, nie-randomizowane obserwacyjne badanie: NPWTi/PHMB jest skuteczne jako terapia wspomagająca leczenie infekcji związanych z obecnością implantu ortopedycznego**
Lehner B. et al. First experiences with negative pressure wound therapy and instillation in the treatment of infected orthopaedic implants: a clinical observational study. Int Orthop 2011; 35(9): 1415–20.

Skuteczność NPWT + PHMB w badaniach klinicznych

- **gauze dressing wraz z PHMB vs. gauze dressing (badanie kohortowe):** Zastosowanie PHMB przekładało się na szybsze gojenie, krótszy czas leczenia, szybszą eliminację bakterii z rany Tuncel U et al. Clinical evaluation of gauze-based negative pressure wound therapy in challenging wounds. Int Wound J 2013 ;10 (2): 152-8.
- **Prospektywne badanie kontrolowane (n = 16)**
 - **oceniano tempo gojenia infekcji ran po laparotomii /operacji jelita grubego**
 - **Gaza/ PHMB vs. Standardowa gaza NPTW/ skrócenie czasu i kosztów leczenia oraz wykorzystania sali operacyjnej**

Marquardt C. et al. Negative pressure wound therapy using PHMB gauze for the management of postoperative subcutaneous surgical site infections. Coloproct 2014; 36:364-9.

Skuteczność NPWT + PHMB w badaniach klinicznych

- **Retrospektywne badanie kohortowe: NPWT/ PHMB znacznie skuteczniejsze niż NPWT**

Kim PJ, et al. The impact of negative-pressure wound therapy with instillation compared with standard negative-pressure wound therapy: a retrospective, historical, cohort, controlled study. *Plast Reconstr Surg* 2014, 133: 709-16

- **Inne, „małe” badania bez długiego czasu kontrolnego – stosowanie PHMB zawsze przekładało się na korzystne rezultaty**

Kim PJ, et al. Negative pressure wound therapy with instillation: Review of evidence and recommendations. http://www.podiatrytoday.com/files/acelitysupp_wounds.pdf

- **NPWTi/ PHMB/Betain vs. NaCl - brak różnicy**

Kim PJ, et al. Comparison of outcomes for normal saline and an antiseptic solution for negative-pressure wound therapy with instillation. *Plast Reconstr Surg* 2015;136(5):657e-64e.

Prawidłowe zastosowanie PHMB w antyseptyce rany, wyklucza zagrożenie kancerogenne

Dwa źle zinterpretowane badania na zwierzętach karmionych ekstremalnie wysokimi stężeniami PHMB. powyżej NO (A) EL 400 ppm / szczury i 600 ppm / myszy.

- **Dla 4000 ppm po 103 tygodniach (162.3 mg/kg BW/rat/d 3 mięsak naczyń krwionośnych+ 1 nowotwór złośliwy wątroby**

Horner SA. Polyhexamethylene biguanide: two year feeding study in rats. Study performed by Zeneca Central Toxicology Laboratory. Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, UK. 1996; unpubl.

- Podawanie 0, 400, 1200 i 4000 ppm PHMB / myszy w ciągu 2 lat, wskaźniki przeżywalności samców myszy we wszystkich grupach są identyczne; u samic wskaźnik przeżywalności w grupie 4000 ppm był o 12% niższy. Karmienie 4000 ppm PHMB (715 mg PHMB / kg samca BW / d lub 855 mg PHMB / kg samca BW / d) zwiększyło częstość występowania obrzęku odbytu. U jednego samca któremu podawano 4000 ppm wykryto gruczolakoraka grupy, które autor przypisał przewlekłemu zapaleniu okrężnicy. Podobnie jak w przypadku badań Hornera, zaobserwowano rosnącą częstość występowania naczyniomięsaka wątroby: 0 ppm 4/110; 400 ppm 2/110; 1200 ppm 11/110; 4000 ppm 33/110). Milburn GM. Polyhexamethylene biguanide: two year oncogenicity study in mice. Study performed by Zeneca Central Toxicology Laboratory. Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, UK. 1996; unpubl.

Prawidłowe zastosowanie PHMB w antyseptyce rany wyklucza zagrożenie kancerogenne

Powyższe wyniki można wyjaśnić biorąc pod uwagę fakt, że PHMB promuje proliferację fibroblastów, co jest pożądane w ranie, ale może stać się niekorzystne w przypadku komórek wątrobowych i okrężnicy przy dużym stężeniu PHMB. Jednak biorąc uwagę brak wchłaniania PHMB, przy prawidłowym stosowaniu tego antyseptyku nie może dojść do efektów kancerogennych.

2-gi argument: PHMB nie jest genotoksyczne. Jedynym możliwym wytłumaczeniem efektu kancerogennego byłyby zatem epigenetyczne zmiany DNA, których nie wykazano. PHMB nie wywołuje:

- **stresu oksydacyjnego**
- **hydroksylacji i hipermetylacji DNA**
- **Nie prowadzi do wytwarzania mitogennych cytokin czy czynnika transkrypcyjnego NF-KB** (czynnik jądrowy 'kappa-enhancera łańcucha lekkiego' aktywowanych B-cells)
- **Zmian w koneksionie (GAP junction)**

Creppy EE et al. Study of epigenetic properties of poly(HexaMethylene Biguanide) hydrochloride (PHMB). Int J Environ Res Public Health. 2014 8; 11(8):8069-92.

Powyższe dane są zgodne z oceną przedstawioną przez Amerykańską Agencję Ochrony Środowiska i agencji australijskich, które na podstawie badań na zwierzętach stwierdziły, że stosowanie PHMB nie ma ujemnego wpływu na zdrowie ludzi.

Dziękuję za zaproszenie i uwagę



Caspar David Friedrich: Greifswald w świetle księżyca (Nationalmuseum Oslo)