

**Aus der Chirurgischen Klinik des Spitalzentrum Biel, Universität Bern  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Urban Laffer**

**Arbeit unter der Leitung von  
Prof. Dr. med. Urban Laffer, Extraordinarius der Universität Bern**

**Arbeit unter der Betreuung von  
Dr. med. Beat Roth**

**Kann eine intraoperative Peritoneal-Lavage mit der antiseptischen  
Substanz Polyhexanid die standardisierte Antibiotikagabe in der  
Bauchraumchirurgie ergänzen oder sogar ersetzen?**

**Eine Übersichtsarbeit mit narrativer Literaturreview und ersten  
tierexperimentellen und klinischen Erfahrungsberichten**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Humanmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bern**

**vorgelegt von**

**Willenegger Alice Milena  
von Mühleberg BE**

Originaldokument gespeichert auf dem Webserver der Universitätsbibliothek Bern



Dieses Werk ist unter einem

Creative Commons Namensnennung-Keine kommerzielle Nutzung-Keine Bearbeitung 2.5 Schweiz Lizenzvertrag lizenziert. Um die Lizenz anzusehen, gehen Sie bitte zu <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/> oder schicken Sie einen Brief an Creative Commons, 171 Second Street, Suite 300, San Francisco, California 94105, USA.

**Von der Medizinischen Fakultät der Universität Bern auf Antrag der  
Dissertationskommission als Dissertation genehmigt.**

**Promotionsdatum:**

**13. November 2013**

**Der Dekan der Medizinischen Fakultät**

## Urheberrechtlicher Hinweis

Dieses Dokument steht unter einer Lizenz der Creative Commons Namensnennung-Keine kommerzielle Nutzung-Keine Bearbeitung 2.5 Schweiz.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/>

**Sie dürfen:**



dieses Werk vervielfältigen, verbreiten und öffentlich zugänglich machen

**Zu den folgenden Bedingungen:**



**Namensnennung.** Sie müssen den Namen des Autors/Rechteinhabers in der von ihm festgelegten Weise nennen (wodurch aber nicht der Eindruck entstehen darf, Sie oder die Nutzung des Werkes durch Sie würden entlohnt).



**Keine kommerzielle Nutzung.** Dieses Werk darf nicht für kommerzielle Zwecke verwendet werden.



**Keine Bearbeitung.** Dieses Werk darf nicht bearbeitet oder in anderer Weise verändert werden.

Im Falle einer Verbreitung müssen Sie anderen die Lizenzbedingungen, unter welche dieses Werk fällt, mitteilen.

Jede der vorgenannten Bedingungen kann aufgehoben werden, sofern Sie die Einwilligung des Rechteinhabers dazu erhalten.

Diese Lizenz lässt die Urheberpersönlichkeitsrechte nach Schweizer Recht unberührt.

Eine ausführliche Fassung des Lizenzvertrags befindet sich unter

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/legalcode.de>

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b>	1
<b>1.1 Fragestellung</b>	1
<b>1.2 Methodik</b>	1
<b>1.3 Resultate</b>	2
1.3.1 Literaturreview	2
1.3.2 Retrospektive, konsekutive Analyse von 1327 Patientenakten aus dem Zeitraum 1984-2010	3
1.3.2.1 Expertenbericht zum Einsatz von Lavasept® 0.02% in der Bauchraumchirurgie 1984-1996 <sup>1</sup>	3
1.3.2.2 Retrospektive Studie zum Einsatz von Lavasept® 0.02% in der Bauchraumchirurgie 1997-2010	4
1.3.2.2.1 Therapeutische Indikation, laparotomischer Eingriff (1997-2010)	4
1.3.2.2.2 Therapeutische Indikation, laparoskopischer Eingriff (1997-2010)	4
1.3.2.2.3 Prophylaktische Indikation, laparotomischer Eingriff (1997-2010)	4
1.3.2.2.4 Prophylaktische Indikation, laparoskopischer Eingriff (1997-2010)	5
1.3.2.3 Bericht Re-Operation	5
1.3.3 Tierexperimentelle Studien zur intraperitonealen Anwendung von Polyhexanid	6
<b>1.4 Schlussfolgerungen</b>	6
<b>2 Einleitung</b>	8
<b>2.1 Zielsetzung</b>	8
<b>2.2 Erläuterungen zu Peritonitis und der konventionellen Peritonitisbehandlung</b>	9
2.2.1 Peritonitis	9
2.2.1.1 Die primäre Peritonitis	9
2.2.1.2 Die sekundäre Peritonitis	9
2.2.1.3 Die tertiäre Peritonitis	10
2.2.2 Goldstandard in der Peritonitisbehandlung: systemische Antibiotikabehandlung, adäquate chirurgische Intervention und intraoperative Peritoneal-Spülung	10
2.2.2.1 Empirische systemische Gabe von Breitbandantibiotika	11
2.2.2.2 Chirurgische Intervention	12
2.2.2.3 Intraoperative Peritoneal-Lavage	12
	IV

2.2.2.3.1	Intraoperative Peritoneal-Lavage in der humanmedizinischen Anwendung	12
2.2.2.3.2	Intraoperative Peritoneal-Lavage in tierexperimentellen Studien	13
<b>2.3</b>	<b>Standortbestimmung zum aktuellen Gebrauch von Antibiotika, Folgen der Therapie, Resistenzentwicklung</b>	14
2.3.1	Begriffsdefinition „Antibiotika“	14
2.3.2	Antibiotika in der Peritonitisbehandlung, Folgen, Resistenzentwicklung	14
2.3.3	Kosten	15
<b>2.4</b>	<b>Wundantiseptika in intraperitonealer Anwendung</b>	15
2.4.1	Begriffsdefinition „Antiseptik“	15
2.4.2	Aktuelle Antiseptika in intraabdomineller Anwendung	16
2.4.2.1	Chlorhexidin	16
2.4.2.2	Povidon-Iod	16
2.4.2.3	Taurolin	17
2.4.2.4	Octenidindihydrochlorid (Octenidin)	18
<b>2.5</b>	<b>Polyhexanid</b>	19
2.5.1	Polyhexanid-Wirkung und -Indikation	19
2.5.2	Kosten	21
<b>3</b>	<b>Methode</b>	22
<b>3.1</b>	<b>Narrative Literaturreview</b>	22
<b>3.2</b>	<b>Klinischer Fallbericht</b>	22
3.2.1	Expertenbericht zum Einsatz von Lavasept® in der Bauchraumchirurgie 1984-1996 <sup>1</sup>	23
3.2.1.1	Therapeutische Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (1984-1996)	24
3.2.1.2	Prophylaktische Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (1984-1996)	25
3.2.2	Retrospektive Studie zum Einsatz von Lavasept® in der Bauchraumchirurgie (1997-2010)	26
3.2.2.1	Therapeutische Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (1997-2010)	28
3.2.2.2	Prophylaktische Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (1997-2010)	30
3.2.3	Tierexperimentelle Studie der Universität Greifswald	31
		V

<b>4 Resultate</b>	33
<b>4.1 Retrospektive, konsekutive Analyse von 1327 Patientenakten aus dem Zeitraum 1984-2010</b>	33
4.1.1 Expertenbericht zum Einsatz von Lavasept® 0.02% in der Bauchraumchirurgie (1984-1996) <sup>1</sup>	33
4.1.1.1 Therapeutische Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (1984-1996)	34
4.1.1.2 Prophylaktische Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (1984-1996)	34
4.1.2 Retrospektive Studie zum Einsatz von Lavasept® in der Bauchraumchirurgie (1997-2010)	35
4.1.2.1 Therapeutische Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (1997-2010)	35
4.1.2.2 Prophylaktische Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (1997-2010)	36
4.1.3 Bericht Re-Operationen (1984-2010)	37
<b>4.2 Polyhexanid in tierexperimentellen In-vitro- und In-vivo-Studien</b>	37
<b>5 Diskussion</b>	39
<b>5.1 Polyhexanid in der humanmedizinischen intraabdominellen Anwendung</b>	39
5.1.1 Limitationen	42
<b>Tabellenverzeichnis</b>	43
<b>Literaturverzeichnis</b>	45
<b>Verdankungen</b>	VIII
<b>Erklärung</b>	IX



# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Fragestellung

Zur Infektionsprophylaxe bei chirurgischen Bauchraumeingriffen und zur Peritonitisbehandlung existieren heute, neben einer korrekten chirurgischen Fokussanierung, standardisierte Indikationen zur nahezu routinemässigen Antibiotikatherapie.<sup>2</sup> Die Selektion von resistenten Keimen nimmt allerdings progredient zu.<sup>3, 4, 5</sup> Die Frage nach Alternativbehandlungen oder Behandlungsergänzungen drängt sich auf.

Polyhexanid ist eine antiinfektiv wirksame Substanz mit grosser therapeutischer Breite, mit einer bemerkenswert guten Zell- und Gewebeverträglichkeit und wundheilungsfördernder Wirkung. Sie gilt heute als Therapeutikum erster Wahl zur topischen Behandlung von schlecht heilenden und chronifizierten, wie auch sehr empfindlichen Wunden.<sup>6 (S. 789-793), 7, 8, 9, 10</sup>

Durch einen retrospektiven Case Report sollen klinische und andere Daten analysiert werden, welche darauf hinweisen, dass eine intraoperative Peritoneal-Lavage mit der antiseptischen Substanz Polyhexanid die standardisierte Antibiotikagabe in der Bauchraumchirurgie ergänzen, beziehungsweise teilweise oder sogar ganz ersetzen könnte.

## 1.2 Methodik

Zur Klärung der Frage wird die aktuelle Situation mit Standardvorgaben zur Peritonitisbehandlung und Intraoperativ-Chirurgie durch eine Literaturreview analysiert, dargelegt und die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Anwendung von gängigen Antiseptika dokumentiert.

Die Analyse einer retrospektiven konsekutiven Sammlung von 1327 klinischen Fällen aus den Bezirksspitaler Wattenwil, Belp und Riggisberg aus dem Zeitraum 1984-2010, bei welchen die polyhexanidhaltige Substanz Lavasept® 0.02% als Spüllösung in der Bauchraumchirurgie eingesetzt wurde, soll Verträglichkeit und Nutzen der intraperitonealen polyhexanidhaltigen Spülung darlegen.

Der erste Teil der Daten stammt aus einem bis jetzt unveröffentlichten Expertenbericht<sup>1</sup>, welcher die intraperitoneale Anwendung von Lavasept® 0.02% während Bauchraumeingriffen und deren Outcomes mittels 888 Operationsberichten mit zugehörigen Patientenakten analysiert und



dokumentiert (Risikopatienten (Diabetes Mellitus, Immunsuppression) ausgeschlossen). Diese Daten stammen aus den Jahren 1984 bis 1996. Des weitern wurden die Operationsberichte aus denselben Spitälern aus den Jahren 1997 bis 2010 retrospektiv analysiert und die intraperitoneale Anwendung von Lavasept® 0.02%, sowie die systemische Gabe von Antibiotika bei Bauchraumeingriffen dokumentiert (kein Ausschluss von Risikopatienten). Es konnten zusätzlich aus der gesamten Zeitspanne von 26 Jahren 13 Fälle dokumentiert werden, in denen eine von der Primäroperation unabhängige Re-Operation vorgenommen werden musste und so eine spätere Einsicht ins Peritoneum möglich war.

Ergänzend werden die Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien der Universität Greifswald über die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer polyhexanidhaltigen Peritoneal-Lavage bei Mäusen<sup>11</sup> beigezogen.

## **1.3 Resultate**

### **1.3.1 Literaturreview**

Der Goldstandard in der Peritonitisbehandlung beinhaltet die frühestmögliche orale, parenterale oder kombinierte Gabe von Breitbandantibiotika, welche das Erregerspektrum der endogenen intestinalen Flora beinhalten und über ein günstiges Resistenzprofil verfügen.<sup>2,5,12</sup> Inadäquate oder zu späte Antibiotikatherapie ist mit einem erhöhten Risiko für Therapieversagen, Letalität und mikrobielle Resistenzentwicklung assoziiert.<sup>5</sup> Ziel ist einerseits die Eradikation von Erregern, andererseits eine postoperative Infektprophylaxe. Zwingend gehört eine adäquate chirurgische Intervention mit lokalem Debridement, korrekter Fokussanierung und allfälliger Resektion des betroffenen Darmsegments (mit oder ohne Drainage) dazu.<sup>13</sup> Meist wird das Verfahren mit einer intraoperativen Peritoneal-Spülung ergänzt, allerdings ohne differenzierte Normen was Menge, Wirkdauer, Wirkstoff (die häufigsten sind NaCl / Ringer > PVP-Iod > Wasser > Antibiotika-Lösung) betrifft.<sup>14</sup>

Heute wird die Resistenzrate bei sekundärer Peritonitis zum Zeitpunkt des initialen chirurgischen Eingriffs als 30% beschrieben.<sup>4</sup> In retrospektiven Analysen konnte zudem gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für Infektionen mit MDR Erregern progredient ansteigt.<sup>5</sup>

Polyhexanid ist ein ausserordentlich zell- und gewebeverträglicher Wirkstoff,<sup>8</sup> der neben der antiseptischen Wirkung eine proliferationsfördernde Wirkung zeigt und somit wundheilungsfördernde Eigenschaften aufweist.<sup>9,10</sup> Für schlecht heilende, chronische und für sehr

empfindliche Wunden gilt Polyhexanid als Mittel der ersten Wahl.<sup>6 (S. 789-793), 7</sup> Als Kontraindikation für Polyhexanid gilt zur Zeit die Anwendung im aseptischen Gelenk und unter anderem die Anwendung als Peritoneal-Spülung.

### **1.3.2 Retrospektive, konsekutive Analyse von 1327 Patientenakten aus dem Zeitraum 1984-2010**

Der unveröffentlichte klinische Erfahrungsbericht mit 888 Patienten aus den Jahren 1984-1996<sup>1</sup> und eine neu erstellte weitere Auswertung mit Daten von 439 Patienten aus den Jahren 1997-2010, bei welchen jeweils die polyhexanidhaltige Substanz Lavasept® 0.02% als Spüllösung in der Bauchraumchirurgie eingesetzt wurde, deuten eine neue Behandlungsmöglichkeit an.

Von allen dokumentierten Patienten (therapeutische und prophylaktische Eingriffe) (N=1327) wurden 93.7% (N=1244) mittels Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% behandelt, 6.3% (N=83) ohne Lavasept® 0.02%. Bei 86.6% (N=1149) wurde Lavasept® 0.02% ohne zusätzliche systemische Antibiotikabehandlung eingesetzt, bei 7.2% (N=95) mit zusätzlicher systemischer Antibiotikabehandlung.

Bei 92.4% der Patienten, welche mit einer Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% behandelt wurden (Risikopatienten teilweise eingeschlossen), konnte auf die antibiotische Therapie verzichtet werden.

#### **1.3.2.1 Expertenbericht zum Einsatz von Lavasept® 0.02% in der Bauchraumchirurgie 1984-1996<sup>1</sup>**

Die Resultate der Analyse der Behandlungsergebnisse der therapeutischen Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (N=249) zeigen in 76.7% (N=191) keine Komplikationen; in 10.44% (N=26) Abszess-, Fistelbildung; in 8.85% (N=22) Wund-, Bauchdeckeninfekt; in 2.81% (N=7) eine Re-Operation und in 1.2% (N=3) Exitus.

Die Resultate der Analyse der Behandlungsergebnisse der prophylaktischen Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (N=639) zeigen in 90.45% (N=578) keine Komplikationen; in 4.07% (N=26) Abszess-, Fistelbildung; in 4.38% (N=28) Wund-, Bauchdeckeninfekt; in 1.10% (N=7) eine Re-Operation und in 0.00% (N=0) Exitus.

### **1.3.2.2 Retrospektive Studie zum Einsatz von Lavasept® 0.02% in der Bauchraumchirurgie 1997-2010**

#### **1.3.2.2.1 Therapeutische Indikation, laparotomischer Eingriff (1997-2010)**

Die Resultate der Auswertung von Operationsberichten, in denen die polyhexanidhaltige Lösung Lavasept® 0.02% begleitend als *therapeutische Bauchraumspülung* während dem *laparotomischen Eingriff* eingesetzt werden konnte (N=113), zeigen eine Anwendung von Lavasept® in 89.4% (N=101) aller Fälle; in 57.5% (N=65) ohne zusätzliche systemische Antibiotikagabe; in 31.9% (N=36) mit zusätzlicher systemischer Antibiotikagabe.

Lavasept® wurde in 46.9% (N=53) in allen Bauchschichten angewandt, in 18.6% (N=21) ausschliesslich intraperitoneal (davon ohne systemische Antibiotika 7.1% (N=8)), in 23.9% (N=27) ausschliesslich an der Bauchdecke (davon ohne systemische Antibiotika 19.5% (N=22)), in 10.6% (N=12) wurde Lavasept® nicht angewandt.

Bei 62.8% (N=71) der Operationen wurde ohne systemische Antibiotikagabe behandelt, in 5.3% (N=6) wurde sowohl auf eine Spülung mit Lavasept® als auch auf eine systemische Antibiotikagabe verzichtet.

#### **1.3.2.2.2 Therapeutische Indikation, laparoskopischer Eingriff (1997-2010)**

Die Resultate der Auswertung von Operationsberichten, in denen die polyhexanidhaltige Lösung Lavasept® 0.02% begleitend als *therapeutische Bauchraumspülung* während dem *laparoskopischen Eingriff* eingesetzt werden konnte (N=5), zeigen eine Anwendung von Lavasept® in 80.0% (N=4) aller Fälle; in 40.0% (N=2) ohne zusätzliche systemische Antibiotikagabe; in 40.0% (N=2) mit zusätzlicher systemischer Antibiotikagabe.

Bei 40.0% (N=2) der Operationen wurde ohne systemische Antibiotikagabe behandelt.

Die Resultate sind wegen zu kleiner Fallzahlen nicht verwertbar.

#### **1.3.2.2.3 Prophylaktische Indikation, laparotomischer Eingriff (1997-2010)**

Die Resultate der Auswertung von Operationsberichten, in denen die polyhexanidhaltige Lösung Lavasept® 0.02% begleitend als *prophylaktische Bauchraumspülung* während dem

*laparotomischen Eingriff* eingesetzt werden konnte (N=222), zeigen eine Anwendung von Lavasept® in 79.3% (N=176) aller Fälle; in 58.1% (N=129) ohne zusätzliche systemische Antibiotikagabe; in 21.2% (N=47) mit zusätzlicher systemischer Antibiotikagabe.

Lavasept® wurde in 18.5% (N=41) in allen Bauchschichten angewandt, in 28.4% (N=63) ausschliesslich intraperitoneal (davon ohne systemische Antibiotika 14.0% (N=31)), in 32.4% (N=72) ausschliesslich an der Bauchdecke (davon ohne systemische Antibiotika 29.3% (N=65)), in 20.7% (N=46) wurde Lavasept® nicht angewandt.

Bei 72.5% (N=161) der Operationen wurde ohne systemische Antibiotikagabe behandelt, in 14.4% (N=32) wurde sowohl auf eine Spülung mit Lavasept® als auch auf eine systemische Antibiotikagabe verzichtet.

#### **1.3.2.2.4 Prophylaktische Indikation, laparoskopischer Eingriff (1997-2010)**

Die Resultate der Auswertung von Operationsberichten, in denen die polyhexanidhaltige Lösung Lavasept® 0.02% begleitend als *prophylaktische Bauchraumspülung* während dem *laparoskopischem Eingriff* eingesetzt werden konnte (N=99), zeigen eine Anwendung von Lavasept® in 75.8% (N=75) aller Fälle; in 65.7% (N=65) ohne zusätzliche systemische Antibiotikagabe; in 10.1% (N=10) mit zusätzlicher systemischer Antibiotikagabe; in 24.2% (N=24) wurde Lavasept® nicht angewandt.

Bei 84.8% (N=84) der Operationen wurde ohne systemische Antibiotikagabe behandelt; in 19.2% (N=19) wurde sowohl auf eine Spülung mit Lavasept® als auch auf eine systemische Antibiotikagabe verzichtet.

#### **1.3.2.3 Bericht Re-Operation**

Die Datenlage (N=13) ist ungenügend gross, um eine abschliessende Aussage über Adhäsionsentwicklungen im Bauchraum nach einer intraperitonealen Lavasept®-Spülung zu formulieren und in knapp 40% der Fälle ist die Adhäsionssituation in der Primäroperation nicht zu eruieren, daher keine Aussage reproduzierbar. Jedoch in über 50% der Fälle kann keine operationspflichtige Adhäsionszunahme von Initialoperation zu Re-Operation festgestellt werden.

### **1.3.3 Tierexperimentelle Studien zur intraperitonealen Anwendung von Polyhexanid**

Die 2011 veröffentlichten tierexperimentellen Studien der Universität Greifswald über die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer polyhexanidhaltigen Peritoneal-Lavage bei Mäusen<sup>11</sup> zeigt, dass Tiere mit chirurgischer Sanierung nach einer septischen Peritonitis vergleichend zu einer Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung signifikant besser überleben, wenn ihr Bauchraum mit einer Lipofundin/Polyhexanid-Spülung behandelt wird.<sup>11, 15</sup> Auch zeigt sich eine signifikant geringere Bakterienlast unter der Behandlung mit Lipofundin/Polyhexanid. Lipofundin alleine zeigt sich in der Wirksamkeit vergleichbar mit einer physiologischen Kochsalzlösung. Polyhexanid alleine zeigt eine erhöhte Sterblichkeit trotz reduzierter Bakterienlast.<sup>11</sup>

## **1.4 Schlussfolgerungen**

Es kann angenommen werden, dass eine Bauchraumspülung mit Polyhexanid beim Menschen ohne das Risiko schwerwiegender Komplikationen oder einer erhöhten Komplikationsrate durchgeführt werden kann. Die sehr geringe Gesamt-Exitusrate bescheinigt dem beschriebenen Anwendungskonzept eine gute klinische Verträglichkeit und geringe Toxizität.

Unter der Anwendung einer polyhexanidhaltigen Lavage bei Bauchraumeingriffen kann der Einsatz der annähernd routinemässig indizierten systemischen Antibiotikagabe signifikant gesenkt werden.

Den vielversprechenden klinischen Resultaten aus der Humanmedizin stehen tierexperimentelle Ergebnisse gegenüber, bei welchen die reine Polyhexanid-Spülung mit erhöhter Mortalität der Versuchstiere verbunden ist.<sup>11, 15, 16</sup> Wenn allerdings Polyhexanid mit Lipofundin ergänzt wird, zeigen sich signifikante Behandlungserfolge auch bei Tieren.<sup>11</sup>

Aktuell gilt die Anwendung von Polyhexanid in der Peritoneal-Lavage als Kontraindikation, somit kann Polyhexanid in dieser Indikation nur in Off-Label-Use angewandt werden.

Es werden nun klinische und tierexperimentelle Studien folgen müssen, um die in dieser Arbeit beschriebene vielversprechende therapeutische Möglichkeit von Polyhexanid ausreichend zu

belegen und den Zulassungs-Widerspruch durch weitere Untersuchungen zu hinterfragen. Auch muss geklärt werden, welche Problematik der reinen polyhexanidhaltigen Peritonealspülung in der tierexperimentellen Anwendung zugrunde liegt.

*Dieses weitere Vorgehen ist aus Gründen der Wirtschaftlichkeit, Wirksamkeit und Zweckmässigkeit dringend zu empfehlen, denn Polyhexanid zeigt in der Peritonitisbehandlung sehr vielversprechende Resultate und könnte beim Menschen als neuer Therapiestandard eingesetzt werden und somit die antibiotische Behandlung ergänzen, beziehungsweise diese teilweise oder sogar vollständig ersetzen.*

## 2 Einleitung

### 2.1 Zielsetzung

Mit der Etablierung der antibiotischen Therapie verschwanden Antiseptika aus dem Fokus der medizinischen Forschung und der therapeutischen Indikation. Durch breiten und zum Teil fehlerhaften Einsatz von Antibiotika aber wird die Selektion von resistenten Keimen zunehmend grösser,<sup>3</sup> die Wirkungsweise von Antibiotika dadurch progredient eingeschränkter. Zurzeit kann man annehmen, dass bereits rund ein Drittel der primär peritoneal eröffneten Abdomen antibiotikaresistente Keime aufweisen.<sup>4</sup>

Diese Entwicklung fordert, nach Alternativen für antibiotische Behandlungen zu suchen. In manchen Indikationen bieten sich Antiseptika mit ihrer lokal einsetzbaren mikrobiziden Wirkung als Ergänzung oder Ersatz in Form einer intraperitonealen Spülung geradezu an. Allerdings ist das Intraperitonealgewebe, wie auch das Peritoneum, ein sehr empfindliches, höchst reagibles und verletzliches Gewebe.

Daher gilt die Eigenschaft der sehr guten Gewebeverträglichkeit als Voraussetzung für eine intraperitoneal einsetzbare Substanz.

Polyhexanid ist eine antimikrobiell wirksame Substanz mit einer bemerkenswert guten Zell- und Gewebeverträglichkeit<sup>8</sup> und einer wundheilungsfördernden Wirkung<sup>9,10</sup>. Polyhexanid gilt in Expertenkreisen als Therapeutikum der ersten Wahl zur topischen Behandlung von schlecht heilenden, chronifizierten, wie auch sehr empfindlichen Wunden.<sup>7, 6(S. 789-793)</sup>

Auch historisch bedingt ist die intraperitoneale Anwendung von polyhexanidhaltigen Substanzen kontraindiziert. Die Zulassung eines Arzneimittels kann schneller erreicht werden, wenn ungeklärte Anwendungen mittels Kontraindikation ausgeklammert werden. So vermutlich auch geschehen bei der polyhexanidhaltigen Substanz Lavasept®. Daher ist eine intraperitoneale Anwendung nur in Off-Label-Use möglich.

*Im Folgenden soll geklärt werden ob es realistisch, zu verantworten, sinnvoll und wirtschaftlich ist, die konventionelle antibiotische Standardtherapie einer bakteriellen Peritonitis mit einer Lavage der Peritonealhöhle mit dem antiseptischen Wirkstoff Polyhexanid zu ergänzen oder sogar zu ersetzen. Zusätzlich soll darauf aufmerksam gemacht werden, dass möglicherweise eine Reevaluaton der Kontraindikation für Lavasept® in der intraperitonealen Anwendung sinnvoll wäre.*

## 2.2 Erläuterungen zu Peritonitis und der konventionellen Peritonitisbehandlung

*Zum Goldstandard der Behandlung einer bakteriellen Peritonitis gehört die systemische Behandlung mit Breitbandantibiotika<sup>2, 5, 12</sup> neben einer adäquaten chirurgischen Intervention<sup>13</sup> und einer intraoperativen Peritoneal-Spülung<sup>14</sup>.*

### 2.2.1 Peritonitis

Die Peritonitis ist die häufigste intraabdominelle Infektion, mit der eine lokale oder diffuse Entzündung des Peritoneums verbunden ist. Die Letalitätsrate kann je nach Literatur und Schweregrad bis 60% betragen.<sup>5</sup> Man differenziert die nicht infektiöse von der infektiösen Peritonitis. Das Interessensfeld dieser Arbeit beschränkt sich vorwiegend auf die infektiöse Peritonitis. Deshalb wird im Folgenden nur die bakterielle Peritonitis beschrieben und besprochen. Die Erreger, die eine Peritonitis auslösen können, sind verschiedene gram-positive und gram-negative Bakterien, Aerobier und Anaerobier (beispielsweise E. coli oder Enterokokken).<sup>1</sup>

Bodmann und die Expertenkommission der Infektliga<sup>5</sup> erwähnen eine Untersuchung von Swenson et al.<sup>17</sup> in der durchschnittlich 3,8 verschiedene Erregerarten bei einer Infektion nachgewiesen wurden.<sup>5</sup> „Generell ist davon auszugehen, dass die Zahl der bei intraabdominellen Infektionen beteiligten Erreger unterschätzt wird.“ (Bodmann, 2010)<sup>5</sup> Zusätzlich wird eine klar lokalisierte (lokale) von einer gestreuten (diffusen) Peritonitis unterschieden.

Nach Pathogenese werden unterschieden:

#### 2.2.1.1 Die primäre Peritonitis

Die primäre Peritonitis tritt selten auf. Sie entsteht durch hämatogen oder lymphogen gestreute oder spontan angesiedelte (beispielsweise via Eileiter) Bakterien.

#### 2.2.1.2 Die sekundäre Peritonitis

Die sekundäre Peritonitis ist die häufigste Verlaufsform (80% aller Peritonitiden). Sie entsteht entweder endogen durch bakterielle Translokation (v.a. durch Perforation eines Hohlorgans) oder



nosokomiale Keimverschleppung (u.a. als postoperative Komplikation) oder durch exogene Kontamination (beispielsweise durch eine Messerstichverletzung). Das Erregerspektrum entstammt der Flora des Magen-Darm-Trakts, es liegt stets eine Mischinfektion vor, Leitkeime sind *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* und Enterokokken.<sup>5</sup>

Eine eigene Einheit innerhalb der sekundären Peritonitis bildet die postoperative Peritonitis. Sie hat eine deutlich schlechtere Prognose wegen diagnostischen und therapeutischen Schwierigkeiten und dem charakteristischen Erregerspektrum mit vermehrt multiresistenten Keimen provoziert durch vorhergehende antibiotische Behandlungen.

Man beobachtet eine Verschiebung des Erregerspektrums hin zu Problemkeimen.<sup>5</sup> In einer Studie von Pascal Augustin et al.<sup>18</sup> hat man bei 100 Patienten mit postoperativer Peritonitis 269 Bakterien kultivieren können, wovon 41 Episoden mit MDR („multi-drug-resistant“) Bakterien waren.

### **2.2.1.3 Die tertiäre Peritonitis**

Unter der seltenen tertiären Peritonitis versteht man eine persistierende Peritonitis ohne Fokus mit resistenten, teils multiresistenten Erregern und Pilzen trotz adäquater chirurgischer und offensichtlich nicht suffizienter antimikrobieller Therapie.<sup>5</sup>

## **2.2.2 Goldstandard in der Peritonitisbehandlung: systemische Antibiotikabehandlung, adäquate chirurgische Intervention und intraoperative Peritoneal-Spülung**

Je nach Lokalisation und Schweregrad variiert die Therapie. Allerdings findet man drei Säulen in der Behandlung als weit verbreitete, akzeptierte und praktizierte Therapiestandards: eine chirurgisch korrekte Intervention mit Fokussanierung, die systemische Gabe von Breitbandantibiotika und zumeist eine intraoperative Peritoneal-Lavage<sup>14</sup>. Die einzelnen Behandlungen werden in nachfolgenden Kapiteln genauer erklärt.

### 2.2.2.1 Empirische systemische Gabe von Breitbandantibiotika

Orale, parenterale oder kombinierte Gaben von empirischen Breitbandantibiotika gehören zum Goldstandard in der effizienten Behandlung einer bakteriellen Peritonitis.<sup>2</sup>

Eine adäquate antimikrobielle Therapie sollte das Erregerspektrum der endogenen intestinalen Flora beinhalten und über ein günstiges Resistenzprofil verfügen.<sup>5</sup> Der Einsatz muss so früh wie möglich erfolgen um spätere infektiöse Komplikationen zu verringern.<sup>12</sup> „Eine inadäquate oder zu späte empirische Antibiotikatherapie ist mit einer erhöhten Rate an Therapieversagen und einer erhöhten Letalitätsrate assoziiert. Darüber hinaus erhöht sich das Risiko für eine Resistenzentwicklung während der Therapie. Eine adäquate empirische Antibiotikatherapie verbessert die klinische Erfolgsrate und reduziert die Krankenhausverweildauer sowie die damit verbundenen Kosten.“ (Bodmann, 2010)<sup>5</sup>

Die antibiotische Therapie dient einerseits als initiale Therapie zur Eradikation von Erregern und andererseits als postoperative Infektprophylaxe. Allerdings besteht die Einschränkung, dass Wirkstoffe oft nicht in ausreichender Menge an den Wirkort transportiert werden, was so zusätzlich das Risiko einer Resistenzbildung der Infektionserreger erhöht.<sup>1</sup>

Ein speziell risikoreiches Zeitfenster für die Antibiotikagabe ist zwischen der initialen chirurgischen Intervention und einer Reoperation (als Folge von Komplikationen, beispielsweise einer postoperativen Peritonitis). Der Gebrauch von Breitbandantibiotika zu dieser Zeit erhöht das Risiko für die Entwicklung von MDR Bakterien um ein fünffaches.<sup>18</sup>

**Tabelle 1: Empfohlene Antibiotika für die Behandlung intraabdomineller Infektionen, deren Wirksamkeit im Rahmen prospektiver, randomisierter, klinischer Studien nachgewiesen wurde. Entnommen aus „Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Erreger, Resistenzen. Empfehlungen der Infektliga zur Antibiotikatherapie.“ (Bodmann, 2010)<sup>5</sup>**

<b>Monotherapie</b>	<b>Kombinationstherapie</b>
- Ampicillin/Sulbactam	- Cefuroxim + Metronidazol
- Piperacillin/Tazobactam	- Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim; jeweils + Metronidazol
- Ertapenem	- Cefepim + Metronidazol
- Imipenem/Cilastatin	- Ciprofloxacin + Metronidazol
- Meropenem	
- Doripenem	
- Moxifloxacin	
- Tigecyclin	

*Es ist zu berücksichtigen, dass die Durchführung der klinischen Studien mit einigen der genannten Antibiotika(regime) schon viele Jahre zurückliegt. Veränderungen in der aktuellen Resistenzsituation sollten bei der Therapieentscheidung bedacht werden.*

### **2.2.2.2 Chirurgische Intervention**

Eine adäquate chirurgische Intervention beinhaltet ein lokales Debridement, eine korrekte Fokussanierung mit allfälliger Resektion des betroffenen Darmsegments, mit oder ohne Drainage der Bauchhöhle. Weiter gehört die Kontrolle bzw. Elimination von entzündungsunterhaltenden Faktoren und die Sicherstellung, beziehungsweise Wiederherstellung der anatomischen Grundstruktur und der physiologischen Funktion dazu.<sup>13</sup>

### **2.2.2.3 Intraoperative Peritoneal-Lavage**

#### **2.2.2.3.1 Intraoperative Peritoneal-Lavage in der humanmedizinischen Anwendung**

Die intraoperative Peritoneal-Lavage wird mehrheitlich praktiziert, allerdings ohne differenzierte Normen. Es gibt keine verlässlichen, randomisierten klinischen Studien, welche zur Klärung beitragen. Es werden unterschiedliche Wirkstoffe (die häufigsten: NaCl / Ringer > PVP-Iod > Wasser > Antibiotika-Lösung) ohne definierte Menge und Wirkdauer eingesetzt.<sup>14</sup>

Whiteside, Tytherleight et al. nennen in ihrer 2005 veröffentlichten Studie aus England<sup>14</sup> folgende Zahlen für die intraoperative Peritoneal-Lavage (N=118): 97% Chirurgen wenden eine intraoperative Peritoneal-Lavage an, 61% spülen bis die Flüssigkeit klar ist, 20% brauchen mehr als einen Liter, 17% 0.5-1 Liter. Bezüglich Lavage einer eitrigen oder fäkalen Peritonitis sind folgende Zahlen zu entnehmen: 47% benutzen NaCl-Lösung oder Ringer, 38% Betadine-Lösung, 9% Wasser, 3% antibiotische Lösung. Gleiche Zahlen werden angegeben für ein kontaminiertes Abdomen, 34% der Chirurgen wenden eine intraoperative Lavage auch bei sauberem, klinisch und makroskopisch unauffälligem Abdomen an.

Physiologische Kochsalz- oder Ringerlösung sind in der Lage, mechanisch Infektionserreger, Beläge, Eiter etc. aus der Bauchhöhle auszuspülen, besitzen jedoch keinen antimikrobiellen Effekt. So werden vorhandene Mikroorganismen zwar mechanisch reduziert, jedoch nicht abgetötet, was eine mögliche Vermehrung dieser im Bauchraum zur Folge haben kann, wodurch das Risiko eines Rezidivs erhöht wird.<sup>1</sup>

*Es stellt sich die Frage, ob die (mechanische) lokale Spüllösung durch eine Substanz zu ersetzen ist, die den mechanischen Spüleffekt mit einer lokalen mikrobiziden Wirkung kombiniert. So könnte eine gezielte Mikroorganismen-Elimination stattfinden und die Vermehrung adhärenter oder persistierender Erreger verhindert oder zumindest reduziert werden.*

Da die Bauchhöhle und insbesondere das Peritoneum sehr empfindliche Körperregionen sind,

stellen sich betreffend lokaler Verträglichkeit allerdings hohe Anforderungen an eine antiseptische Spüllösung.<sup>1</sup>

#### **2.2.2.3.2 Intraoperative Peritoneal-Lavage in tierexperimentellen Studien**

Die Resultate einer Meta-Analyse<sup>19</sup> über den Effekt von Peritoneal-Lavagen in tierexperimentellen Studien ergeben folgende Schlüsse: Eine Spülung der Peritonealhöhle nach chirurgischem Eingriff mit antibiotikahaltiger Lösung erhöht die Überlebensrate (Mortalität 16,4%) im Vergleich zu einer Salzwasserspülung (Mortalität 48.9%) signifikant (mit oder ohne paralleler systemischer Antibiotikagabe). Allerdings ist eine reine Salzwasserspülung immer noch besser als keine Spülung (Mortalität 73.9%) nach der standardisierten parenteralen Antibiotikagabe. In manchen untersuchten Studien wird zusätzlich zu diesen Ergebnissen eine beschleunigte Wundheilung beschrieben. Man vermutet, dass die simple Spülung, als zusätzlicher physikalischer Effekt zu einer potenten Antibiotikabehandlung, adhärente und persistierende Infektfoki vermindern oder eliminieren kann.

Es ist anzunehmen, dass Peritoneal-Lavagen oft, unabhängig mit welcher Substanz, intraperitoneale Adhäsionen bewirken, denn die Studie zeigt häufigere Adhäsionsentwicklungen bei den behandelten Tier-Gruppen als bei den Tieren in den Kontrollgruppen.

Vom Gebrauch von antiseptischen Lösungen zur Spülung in tierexperimentellen Studien wird deutlich abgeraten, da die Mortalitätsrate bei dieser Methode am höchsten ist (75.0%, ohne zusätzliche parenterale Antibiotikagabe), deutlich höher als in den Fällen, bei denen ohne Lavage behandelt wird. Allerdings sind nur fünf Studien mit antiseptischer Lavage in der Meta-Analyse beschrieben und als untersuchte Wirkstoffe nur Iod-Derivate und Chlorhexidin erwähnt.

*Polyhexanid ist in den eingeschlossenen Studien nicht zu ermitteln.*

## **2.3 Standortbestimmung zum aktuellen Gebrauch von Antibiotika, Folgen der Therapie, Resistenzentwicklung**

### **2.3.1 Begriffsdefinition „Antibiotika“**

Begriffsdefinition für Antibiotika nach Wallhäusers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung (Assadian, Kramer, Wallhäusser, 2008, S.235)<sup>6</sup>: „Antimikrobielle Chemotherapeutika [„Antibiotika“] werden wie Antiseptika mit antiinfektiver Zielsetzung entweder prophylaktisch oder therapeutisch eingesetzt. Der Unterschied besteht darin, dass der Wirkstoff den Wirkort nach oraler oder parenteraler Resorption bzw. intravasaler Gabe erreicht. Vor allem wegen des Risikos der bakteriellen Resistenzentwicklung sollen systemische Antibiotika auf keinen Fall topisch angewendet werden. Ihr systemischer Einsatz bei generalisierten Infektionen ist jedoch ggf. zwingend erforderlich.“

### **2.3.2 Antibiotika in der Peritonitisbehandlung, Folgen, Resistenzentwicklung**

Wie bereits erläutert, ist die sekundäre Peritonitis sehr oft polymikrobiell dominiert, weshalb zum Goldstandard der Peritonitisbehandlung bis heute die systemische Behandlung mit exakt ausgewählten Breitbandantibiotika gehört. Allerdings muss erwähnt werden, dass lange keine klaren Richtlinien zum Einsatz der Antibiotika vorhanden waren, beziehungsweise diese weit verbreitet nicht befolgt worden sind. Dementsprechend sind viele Behandlungsfehler entstanden, was die Resistenzentwicklung in grossem Masse gefördert hat.<sup>3</sup>

*Heute wird die Resistenzrate bei sekundärer Peritonitis zum Zeitpunkt des initialen chirurgischen Eingriffs als 30% beschrieben.<sup>4</sup> In retrospektiven Analysen<sup>5</sup> konnte zudem gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für Infektionen mit MDR Erregern progredient ansteigt.*

Die Behandlung mit Antibiotika über einen längeren Zeitraum birgt die Gefahr der Erregerselektion, was eine Ursache der persistierenden oder rezidivierenden, postoperativen, nosokomialen Infektion ist.<sup>5</sup> Dies bedeutet oft eine lebensbedrohliche Situation für die betroffenen Patienten. „Besonders bei Patienten mit nosokomial erworbenen Infektionen kann eine inadäquate empirische Antibiotikabehandlung zu Therapieversagen und zum Tod führen.“ (Bodmann, 2010)<sup>5</sup>

Es stellt sich die Frage, ob durch vorhergehende prophylaktische (beispielsweise Endokarditis-Prophylaxe) oder initialtherapeutische Antibiotikagabe bereits im intakten Magendarmtrakt resistente Keime selektioniert und angesiedelt worden sind, beziehungsweise spätestens aus den im Rahmen der sekundären Peritonitis angesiedelten Bakterien die resistenten Keime selektioniert werden.

Die jüngsten Entwicklungen von neuen Breitbandantibiotika oder Antibiotika, die direkt resistente Keime angreifen sollten, waren wenig erfolgreich, da sie nach kurzer Zeit wiederum resistente Kolonien generierten oder wegen ihren schweren Nebenwirkungen vom Markt genommen werden mussten, was die Antibiotika-Forschung eher von neuen Research-Investitionen abhielt. So kamen in den letzten Jahren nur wenig neue, potente antimikrobielle Substanzen auf den Markt.<sup>4</sup>

### **2.3.3 Kosten**

Eine durchschnittliche antibiotische Therapie bei sekundärer Peritonitis kostet zwischen 466-750 Euro in Deutschland.<sup>20</sup> In der Schweiz liegen keine vergleichbaren Zahlen vor.

## **2.4 Wundantiseptika in intraperitonealer Anwendung**

### **2.4.1 Begriffsdefinition „Antiseptik“**

Begriffsdefinition für „Antiseptik“ nach „Wallhäusers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung“: „Unter Antiseptik werden alle antimikrobiellen Massnahmen am lebenden Gewebe verstanden, die aus prophylaktischer Indikation einer unerwünschten Kolonisation oder Infektion vorbeugen, bzw. aus therapeutischer Sicht diese behandeln sollen. Dabei wird die Anzahl der Mikroorganismen durch Abtötung und/oder Inaktivierung vermindert, bzw. deren Vermehrung endgültig oder aber möglichst lang anhaltend gehemmt.“ (Assadian, Kramer, Wallhäuser, 2008, S.235)<sup>6</sup>

## 2.4.2 Aktuelle Antiseptika in intraabdomineller Anwendung

Wundantiseptika besitzen ein breites Wirk- und Einsatzspektrum. Je nach Zielsetzung und Applikationsort differenzieren Wirksamkeit und Verträglichkeit.<sup>6 (S.208)</sup> Das Peritonealgewebe reagiert empfindlicher als oberflächlicheres Haut- oder Weichteilgewebe, häufig bilden sich als Zeichen der Irritation intraperitoneale Adhäsionen.

In der Literatur sind nur wenige lokale Antiseptika zur intraperitonealen Anwendung erwähnt. In der Regel wird von der Verwendung von lokalen Antiseptika in der Peritoneal-Lavage abgeraten.<sup>14, 19</sup>

Es sollen die häufigsten kurz beschrieben werden:

### 2.4.2.1 Chlorhexidin

Obwohl der Wirkstoff durch seine Remanenzwirkung positiv auffällt, hat Chlorhexidin wegen Wirkungsschwäche, zyto-, neurotoxischen, karzinogenen und teratogenen Eigenschaften die Relevanz als Wundantiseptikum verloren.<sup>6 (S.793-798)</sup>

### 2.4.2.2 Povidon-Iod

PVP-Iod gehört in die Gruppe der Iodophore, und gilt als Wirkstoff der Wahl für die kurzzeitige Anwendung bei Infektionen oder verschmutzten traumatischen Akutwunden. Verdünnt kann er auch zur kurzfristigen Spülung tiefer Wunden, einschliesslich Körperhöhlen (z.B. bei Pleuraempyem, intra- und retroperitonealen Abszessen) empfohlen werden. Von der Anwendung als Peritoneal-Lavage ist aufgrund tierexperimenteller Studien wegen der Gefahr von Unverträglichkeiten abzuraten. Jedoch findet sich eine Anwendungsmöglichkeit intraperitoneal in der lokalen Applikation, beispielsweise vor der Resektion von Darmabschnitten und nach deren Anastomosierung.<sup>6 (S.245, 246, 739-743)</sup>

Povidon-Iod wirkt schon bei kurzer Einwirkungszeit von 30-60 Sekunden zuverlässig mikrobizid gegen grampositive und gramnegative Bakterien, Pilze, Protozoen, Viren.

Die Wirkung basiert auf der Oxidation von OH- und SH-Gruppen von Aminosäuren und ungesättigten Fettsäuren, was Struktur und Funktion von Proteinen und anderen Bausteinen bei einem breiten Spektrum von Mikroorganismen zerstört. Da dabei keine chemischen Radikale freigesetzt werden, ist eine ausreichende Gewebeverträglichkeit gewährleistet, die durch

liposomale Zubereitung bei gleicher Wirksamkeit signifikant verbessert werden konnte.<sup>6 (S.245, 246, 739-743)</sup> Povidon-Iod besitzt die bessere Gewebeverträglichkeit als Chlorhexidin, wird allerdings von anderen Antiseptika (Taurolin, Polyhexanid) diesbezüglich übertroffen.<sup>21</sup> PVP-Iod sollte bei der topischen Anwendung, der Spülung, in einer Verdünnung mit NaCl von 1:10 angewendet werden. Bei höheren Konzentrationen sind Verzögerungen bei der Wundheilung beobachtet worden. In vitro zeigt sich durch den Wirkstoff die Inhibition mikrobieller Toxine und die Hemmung der lokalen humanen Entzündungsreaktion.<sup>21</sup> Des Weiteren wird eine Revitalisierung scheinbar irreversibel geschädigter Zellen und in liposomaler Zubereitung die Tendenz einer proliferationsfördernden Wirkung beschrieben.<sup>6 (S.245, 246, 739-743)</sup>

Allergien sind beim Menschen sehr selten zu erwarten. Es ist keine genotoxische, karzinogene oder teratogene Gefährdung bekannt.<sup>21</sup> Die potenzielle Resorptions- und die einwirkungszeitabhängige Zytotoxizität limitieren allerdings die Anwendung der Iodophore.<sup>6 (S.245, 246, 739-743)</sup>

Als Kontraindikationen gelten hyperthyreote Schilddrüsenerkrankungen, Dermatitis herpetiformis Duhring, Überempfindlichkeit gegen Iod, Anwendung vor und nach Radioiodtherapie.<sup>6 (S.245, 246, 739-743), 21</sup>

### **2.4.2.3 Taurolin**

Taurolin ist der einzige Wirkstoff der Gruppe der Aldehyde, der noch als Antiseptikum verwendet wird. Er wirkt antiinfektiv und antiendotoxisch und gilt als Mittel der Wahl zur Peritonealantiseptik.<sup>6 (S.678)</sup>

Der Wirkmechanismus basiert unter anderem auf der langsamen Freisetzung von Formaldehyd, was zunehmend wegen toxischen, karzinogenen Bedenken diskutiert wird.<sup>1</sup>

Taurolin besitzt eine langsame (längere Einwirkungszeit von 6-24h) bakterizide Wirksamkeit, die von Blut und Proteinen nicht beeinträchtigt wird. Wegen Interaktion mit der Bakterienzellwand erscheint eine Resistenzentwicklung unwahrscheinlich.<sup>16</sup>

Tierexperimentell wurde gezeigt, dass Taurolin bei Peritonitis keine signifikante Reduktion des Bakterienwachstums bewirkt, jedoch die Endotoxinkonzentration im Abdominalexsudat und Plasma senkt.<sup>22</sup> Des Weiteren wird bei intraabdominaler Lavage mit Taurolin eine erhöhte Fibroblastenaktivität nachgewiesen, die sich positiv auf die Anastomosen-Reissfestigkeit auswirkt.<sup>23</sup>



#### 2.4.2.4 Octenidindihydrochlorid (Octenidin)

Octenidin wirkt als kationenaktive Substanz an der Zellmembran, was zur Zerstörung der Zellfunktion führt. Schon in geringer Konzentration wirkt es stark mikrobizid, Chlorhexidin um etwa das Zehnfache übertreffend. Das Wirkungsspektrum umfasst grampositive und gramnegative Bakterien, Pilze, Protozoen und einige Viren. Die antimikrobielle Wirkung tritt, abhängig von Erreger und Konzentration, innerhalb 30-120 Sekunden ein. Bis jetzt sind keine Resistenzen beschrieben, obwohl dies bei kationenaktiven Antiseptika theoretisch vorkommen könnte. <sup>6 (S.799-804)</sup>

Octenidin besitzt eine sehr gute Verträglichkeit und Wirksamkeit und wird erfolgreich als Primärversorgung von Schürf-, Biss- und Schnittwunden und in Verdünnung bei Verbrennungswunden angewandt.

Octenidin und Polyhexanid sind für die Anwendung auf Wunden bezüglich Zytotoxizität gleichwertig einzustufen. Unterschiede bestehen in der kürzeren Einwirkungszeit von Octenidin und in der, im Gegensatz zu Polyhexanid, nicht proliferationsfördernden Wirkung. <sup>6 (S.799-804)</sup>

Es sind, im Gegensatz zu Iodophoren, keine toxisch-resorptiven Risiken und bei lokaler Anwendung keine Absorption bekannt. Zusätzlich besitzt Octenidin eine hohe Proteinbindung, welche die Bildung einer Schutzschicht auf der Wunde begünstigt. Bei Verdünnungen mit physiologischen Lösungen wie NaCl oder Ringerlösung sind Wechselwirkungen und eine Verlängerung der notwendigen Einwirkungszeit zu erwarten.

Tierexperimentell wurde gezeigt, dass der Wirkstoff als peritoneale Spülung im Vergleich zu einer Salzlösung mindernd wirkt auf eine intraabdominale Adhäsionsentwicklung.<sup>24</sup> Ansonsten sind keine publizierten Erfahrungsberichte über die Anwendung im Abdomen zu finden.

Als Kontraindikation gelten Spülungen in der Bauchhöhle und Anwendungen am Trommelfell oder bei bekannter Unverträglichkeit. <sup>6 (S.799-804)</sup>

## 2.5 Polyhexanid

### 2.5.1 Polyhexanid-Wirkung und -Indikation

Polyhexanid zählt zur chemischen Gruppe der Biguanide.

Der Wirkstoff besitzt eine selektive Wirkung gegenüber sauren Phospholipiden bakterieller Zellmembranen bei einer nur geringen Beeinflussung der neutralen Phospholipide der humanen Zellmembranen.<sup>6 (S.789-793), 25</sup> Dies führt zur Hemmung metabolischer Prozesse, woraus sich letztlich eine Koagulation des Zellinhalts ergibt. Diese selektive Wirkung dürfte die Grundlage der grossen therapeutischen Breite sein.<sup>6 (S.789-793)</sup>

Polyhexanid bewirkt bei geringer Dosis eine Keimreduktion mit breitem Wirkspektrum und ist mit und ohne Belastung wirksamer als Chlorhexidin, bei hoher Blutbelastung (Kontakt mit Blut oder Wundsekret führt zu keiner Wirkungsbeeinträchtigung<sup>6 (S.789-793)</sup>) auch wirksamer als Iodophore, allerdings mit deutlich langsamerem Wirkungseintritt (10-15 Minuten) als bei Iodophoren.

Die Wirkung richtet sich auch gegen sich intrazellulär vermehrende Erreger wie Chlamydien und Neisserien.<sup>6 (S.789-793)</sup> Bis jetzt sind keine Resistenzentwicklungen bei Erregern nachzuweisen.<sup>7</sup>

Polyhexanid besitzt eine Remanenzwirkung und einen postantiseptischen Effekt (verlängerte Wirkdauer) (u.a. durch Blockierung des mikrobiellen Attachements<sup>6 (S.789-793)</sup>) und antientzündliche Eigenschaften.<sup>7</sup>

Aufgrund der bemerkenswert guten Zell- und Gewebeverträglichkeit (besser als PVP-Iodderivate<sup>8</sup>) einer wundheilungsfördernden Wirkung (konzentrationsabhängige Proliferationsförderung<sup>9, 10</sup>), der Bindungsfähigkeit an die organische Matrix, einem niedrigen Risiko für Kontaktsensibilisierung, keiner bekannten toxischen Risiken und der einfachen Anwendung, ist Polyhexanid eine in hohem Masse geeignete antimikrobielle Substanz mit herausragendem Stellenwert in der Wundbehandlung.<sup>7</sup>

Für schlecht heilende chronische und für sehr empfindliche Wunden (z.B. Verbrennungswunden Grad II und III) gilt Polyhexanid nach aktuellem Kenntnisstand als das Mittel der ersten Wahl.<sup>6 (S.789-793),</sup>

In der Regel wird Polyhexanid in Kombination mit Tensiden angewandt. Womit eine optimale Benetzung der Wundfläche und das Aufbrechen von bakteriellen Biofilmen erreicht werden.<sup>15</sup>

Übliche Konzentrationen von Polyhexanid sind 0.02-0.04% (0.02% für Saug-Spül-Drainagen, 0.04% für akute, verschmutzte, stark eiternde oder klinisch infizierte chronische Wunden.<sup>7</sup>),<sup>6 (S.789-</sup>

<sup>793)</sup> Die Verdünnung ist unbedingt zu beachten, da Polyhexanid in höheren Dosen (beispielsweise die 20%ige Polyhexanid-Lösung „Lavasept®-Konzentrat“) zu schweren Nekrosen führen kann.<sup>15</sup> Da Polyhexanid einen langsamen Wirkungseintritt besitzt und die Erreger zeitabhängig unterschiedlich reagieren, wird eine Mindesteinwirkungszeit von 10-15 Minuten benötigt.<sup>7</sup>

Als Kontraindikation für Polyhexanid nach aktuellem Kenntnisstand gilt die Anwendung als Peritoneal-Spülung, als antiseptische Gelenkspülung (Knorpeltoxizität), im Bereich des gesamten ZNS einschliesslich der Meningen und intralumbal, im Mittel- und Innenohr sowie im Innenaugen, in den ersten 4 Monaten Schwangerschaft (danach nur unter strenger Nutzen/Risiko-Bewertung) und bei Allergie gegen Polyhexanid oder einen Wirkstoff, der in der polyhexanidhaltigen Lösung verwendet wird.<sup>7</sup>

In tierexperimentellen Studien über die intraperitoneale Anwendung wird eine Vasodilatation der lokalen Intestinalwandgefässe und eine daraus resultierende Hypotension beschrieben.<sup>26</sup>

Es wird vermutet, dass Polyhexanid eine Stickoxid-Freisetzung stimuliert und Kaliumkanäle aktiviert.<sup>6, 26</sup> In-vitro-Befunde beschreiben unter Einsatz von Polyhexanid verminderte IL-8-Werte, wodurch vermutlich die Neutrophileneinwanderung am Entzündungsort reduziert wird.<sup>27</sup>

Lange waren keine allgemeingültigen Regeln über die Anwendung von Polyhexanid existent, die den Einsatz für optimalen Therapieerfolg festlegten.<sup>7</sup> Möglicherweise unter anderem deswegen besitzt Polyhexanid trotz der vielversprechenden Anwendungsmöglichkeiten keinen grossen Bekanntheitsgrad.

Eine aktuelle Studie aus der Gynäkologie<sup>28</sup> zeigt Polyhexanid als eine neue vielversprechende Therapiemöglichkeit bei Genitalinfektion durch Humanes Papilloma Virus (HPV) bei Frauen. Durch regelmässige lokale Applikation konnte ein signifikanter Rückgang von infizierten Zellen und somit eine Reduktion der Indikation für weitere invasive therapeutische Verfahren belegt werden.

**Tabelle 2: Informationen zu den in der Schweiz verfügbaren polyhexanidhaltigen Wundbehandlungsprodukten. Produktinformation gemäss Hersteller, sinngemäss gekürzt. Gekürzt übernommen aus „Konsensus-Empfehlungen zum Einsatz von polyhexanidhaltiger Produkte in der Behandlung von Wunden (Roth et al., 2011).<sup>15</sup>**

Produktname	Lavasept® gebrauchsfertige Lösung	Lavasorb®	Prontosan® Wundspüllösung	Prontosan® Wound Gel	Suprasorb® X + PHMB
Hersteller	B. Braun Medical AG	Fresenius (Schweiz) AG	B. Braun Medical AG	B. Braun Medical AG	Lohmann & Rauscher AG
Zulassungsstatus	Arzneimittel*	Medizinprodukt IIb*	Medizinprodukt III*	Medizinprodukt III*	Medizinprodukt III*
Charakter	Antiseptische Lösung**	Wundspüllösung**	Wundspüllösung	Wundgel	Wundverband
Inhaltsstoffe	0.04% Polyhexanid 0.02mg/ml Macrogol 4000, in Ringerlösung	0.04% Polyhexanid 0.02mg/ml Macrogol 4000, in Ringerlösung	0.1% Polyhexanid 0.1% Undecylenamindo- propyl-Betaine (Tensid)	0.1% Polyhexanid 0.1% Undecylenamindo- propyl-Betaine (Tensid) Glycerin, Hydroxy- methylcellulose	0.3% Polyhexanid 4% Cellulose 96% Wasser
Indikation (sinngemäss gekürzt)	Reinigung, Spülung, Befeuchtung und Dekontamination bei - akuten/traumat. Wunden - chron. Wunden Zur antiseptischen Wundbehandlung und zur Prophylaxe von Knochen- und Weichteilinfektionen	Reinigung, Spülung, Befeuchtung und Dekontamination bei - akuten/traumat. Wunden - chron. Wunden	Reinigung, Spülung, Befeuchtung und Dekontamination bei belegten, kontaminierten Hautwunden wie - akuten/traumat. Wunden - chron. Wunden - Verbrennungs- wunden	Reinigung, Befeuchtung und Dekontamination bei - belegten Hautwunden - akuten/traumat. Wunden - chron. Wunden - Verbrennungs- wunden	Primärer Wundverband zur Befeuchtung und Dekontamination bei kritisch kolonisierten und infizierten, schwach bis mittel exsudierenden Wunden
Kontra- Indikationen	Überempfindlichkeit/ Allergie gegenüber den Inhaltsstoffen, bei aseptischen Gelenkoperationen, ZNS, Meningen, Mittel- und Innenohr, im Auge, bei Retentionsgefahr, zur intrapertonealen Spülung, druckbedingte Resorption	Überempfindlichkeit/ Allergie gegenüber den Inhaltsstoffen, bei aseptischen Gelenkoperationen, ZNS, Meningen, Mittel- und Innenohr, im Auge, bei Retentionsgefahr, zur intrapertonealen Spülung, druckbedingte Resorption	Überempfindlichkeit/ Allergie gegenüber den Inhaltsstoffen, bei aseptischen Gelenkoperationen, ZNS, Meningen, Mittel- und Innenohr, im Auge, bei Retentionsgefahr, zur intrapertonealen Spülung, druckbedingte Resorption	Überempfindlichkeit/ Allergie gegenüber den Inhaltsstoffen, bei aseptischen Gelenkoperationen, ZNS, Meningen, Mittel- und Innenohr, im Auge, bei Retentionsgefahr, zur intrapertonealen Spülung, druckbedingte Resorption	Überempfindlichkeit/ Allergie gegenüber den Inhaltsstoffen  Verbrennungsgrad III
Anwendungs- einschränkung	Bei Schwangeren und Stillenden sowie Säuglingen und Kleinkindern nur nach ärztlicher Nutzen- Risikoabwägung anwenden	Keine Angaben	Bei Schwangeren und Stillenden sowie Säuglingen und Kleinkindern nur nach ärztlicher Nutzen- Risikoabwägung anwenden	Bei Schwangeren und Stillenden sowie Säuglingen und Kleinkindern nur nach ärztlicher Nutzen- Risikoabwägung anwenden	Bei infizierten Wunden nicht als alleinige Therapiemassnahme geeignet

## 2.5.2 Kosten

Ein Liter gebrauchsfertige Polyhexanidspüllösung Lavasept® 0.02% kostet rund 35 Franken in der Apotheke des Universitätsspital Bern. \* Zur Spülung des Abdomens bei einem Eingriff werden 1-2 Liter benötigt.

\* Preis telefonisch erfragt in der Apotheke des Inselspital Bern am 4.6.2013.

## 3 Methode

Für diese Übersichtsarbeit wurden verschiedene Informationsquellen beigezogen. Die Klärung der Frage basiert auf folgenden Grundlagen:

- Literaturreview
- Klinischer Fallbericht mit Daten aus 1327 Operationsberichten aus den Jahren 1984-2010, welche intraperitoneale chirurgische Eingriffe dokumentieren, bei welchen die polyhexanidhaltige Substanz Lavasept® 0.02% als Spüllösung eingesetzt wurde.
- Berücksichtigung der im Prüfbericht von B. Braun<sup>11</sup> veröffentlichten tierexperimentellen Studie der Universität Greifswald über den Einfluss der peritonealen Spülung mit Lavasept® auf experimentell induzierte Peritonitis beim Meerschweinchen.

### 3.1 Narrative Literaturreview

Zur Darstellung der aktuellen Situation der Peritonitisbehandlung wurde auf die aktuelle Fachliteratur zurückgegriffen. Dazu wurde die Datenbank PubMed durchsucht. Dies geschah mit einzelnen Suchbegriffen (peritonitis, intraabdominal, infection, peritoneal, lavage, polyhexanid, polyhexamethylene biguanide, PHMB, lavasept, antiseptic, antiseptica, antibiotic, antibiotica, antibacterial, resistance, costs, chlorhexidine, pvp-iodine, povidon-iodine, octenidine, taurolidine, methods, treatment,) zum Thema, wobei unterschiedliche Schreibweisen und die Sprachen Englisch und Deutsch berücksichtigt wurden. Die Begriffe wurden unterschiedlich verknüpft und kombiniert. Zusätzlich wurden zu den Begriffen die jeweiligen Mesh-Bezeichnungen gesucht und mittels dieser definierten Überbegriffe nochmals PubMed durchsucht. Es wurden, soweit vorhanden, neue Publikationen verwendet, die nicht älter als 10 Jahre sind.

### 3.2 Klinischer Fallbericht

Die in dieser Arbeit veröffentlichten Daten basieren auf einer retrospektiven, konsekutiven Auswertung von 1327 Operationsberichten der Bezirksspitäler Wattenwil, Belp, Riggisberg aus dem Zeitraum 1984-2010, welche den Einsatz der polyhexanidhaltigen Substanz Lavasept® 0.02% als Spüllösung in der Bauchraumchirurgie dokumentieren.

Die Daten stammen einerseits aus einem unveröffentlichten Expertenbericht mit Falldokumentationen (N=888) aus Operationsberichten und Patientenakten aus den Jahren 1984-1996<sup>1</sup> und andererseits aus retrospektiv ausgewerteten Operationsberichten (N=439) aus den Jahren 1997-2010.

### **3.2.1 Expertenbericht zum Einsatz von Lavasept® in der Bauchraumchirurgie 1984-1996<sup>1</sup>**

Als Erfahrungsbericht über die klinische Anwendung dienen noch unveröffentlichte Daten aus dem Expertenbericht zum Einsatz von Lavasept® in der Bauchraumchirurgie<sup>1</sup> von B. Roth (ehemaliger Chefarzt Chirurgie), R. Bienz, C. Dora, C. Stähli aus den Bezirksspitaler Belp und Wattenwil.

Es sind Daten einer retrospektiven, konsekutiven Auswertung von Patientenakten aus dem Zeitraum 1984-1996, bei denen die polyhexanidhaltige Substanz Lavasept® 0.02% als Spüllösung in der Bauchraumchirurgie eingesetzt wurde. Es muss erwähnt werden, dass diese Daten keine randomisierte und/oder verblindete Grundlage besitzen.

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten im Zeitraum 1984-1996, welche mit einer Lavasept® 0.02%-Bauchraumspülung behandelt wurden. Als Ausschlusskriterien galten Diabetes und Immunsuppression des Patienten. Alle Daten zur Bewertung wurden aus den vollständig vorhandenen Patientenakten entnommen. Daraus resultierten N=888 klinische Behandlungsergebnisse.

Die klinische Erfahrung mit der antiseptischen Substanz Polyhexanid in der Knochen- und Weichteilchirurgie ermutigte damals auch in der Therapie der Peritonitis als Spüllösung Polyhexanid anstelle von Ringerlösung einzusetzen. Anhand guter Erfahrungen und keiner Komplikationen wurde die Fragestellung ergänzt, ob Lavasept® 0.02% in der Bauchraumchirurgie auch präventiv als Infektionsprophylaxe eingesetzt werden kann.

Abhängig von Diagnose und chirurgischem Eingriff wurde differenziert in eine therapeutische (Peritonitis) oder eine prophylaktische (Infektionsprophylaxe bei Elektiveingriff) Indikation von Lavasept® 0.02% als Spüllösung. Zusätzlich wurden die operativen Methoden Laparotomie und Laparoskopie differenziert.

### 3.2.1.1 Therapeutische Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (1984-1996)

Therapie bei lokaler Peritonitis:

Zur antiinfektiven Therapie bei *lokaler* Peritonitis (Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 11; gesamt N=249) erfolgte während und nach einer möglichst raschen, chirurgisch korrekten Fokussanierung eine antiseptische Spülung mit Lavasept® 0.02%. Vor Verschluss der Bauchdecke wurde anfänglich teilweise eine Nachspülung mit Ringerlösung durchgeführt und eine Drainage eingelegt. Es wurde nach der therapeutischen Spülung mit Polyhexanid routinemässig nach 3-5 Minuten mit Ringerlösung nachgespült. Mit zunehmender Erfahrung und weil keine Nebenwirkungen (Allergien, Überempfindlichkeiten, etc.) beobachtet werden konnten, wurde auf die Nachspülung mit Ringer verzichtet. Zusätzlich wurde eine lokale oder systemische Antibiotikabehandlung gänzlich weggelassen.

Therapie bei diffuser Peritonitis:

Bei der Therapie der *diffusen* Peritonitis wurde bei veralteten Perforationen oder schlechtem Allgemeinzustand des Patienten ergänzend zu oben genanntem Vorgehen eine systemische Antibiose durchgeführt (N=69), wodurch diese Patienten von der Studie ausgeschlossen wurden.

**Tabelle 3: Therapeutische Bauchraumspülung bei Peritonitis mit Polyhexanid (1984 bis 1996). Indikation. (N=249)<sup>1</sup>**

Diagnose	Patientenzahl
Appendicitis, ulcero-phlegmonosa und gangränosa	104
Appendicitis, perforata	86
Magenperforation	21
Colondivertikelperforation	17
Gallenblasenperforation	11
Schuss- und andere traumatische Verletzungen	10
<b>Gesamtzahl</b>	<b>249</b>

**Tabelle 4: Therapeutische Bauchraumspülung mit Polyhexanid (1984-1996). Patientenanteil mit Ringer-Nachspülung. (N=249)<sup>1</sup>**

Zeitraum	Patientenzahl	Nachspülung mit Ringer
1984-1986	16	100%
1987-1989	42	100%
1990-1992	61	32.7%
1993-1995	76	0.0%
1996	54	0.0%
<b>Gesamtzahl</b>	<b>249</b>	<b>31.3%</b>

### 3.2.1.2 Prophylaktische Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (1984-1996)

Zur Infektionsprophylaxe (siehe Tabelle 5, Tabelle 6, Tabelle 12) erfolgte nach dem chirurgischen Eingriff eine antiseptische Spülung mit Lavasept® 0.02%, anfänglich teilweise gefolgt von einer Nachspülung mit Ringer. Auf eine antibiotische Therapie wurde verzichtet.

Als primäre Ausschlusskriterien galten Diabetes Mellitus und Immunsuppression. Bei diesen Patienten wurde die prophylaktische Spülung mit Lavasept® 0.02% mit einer systemischen antibiotischen Behandlung ergänzt. Sekundär ausgeschlossen wurden im Verlauf der Studie weitere 36 Patienten, welche wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes zusätzlich systemische Antibiotika erhielten.

**Tabelle 5: Prophylaktische Bauchraumspülung mit Polyhexanid bei Wahleingriffen (1984-1996). Indikation. (N=639)<sup>1</sup>**

Chirurgischer Eingriff	Patientenzahl
Appendektomie	354
Cholecystektomie	154
Colonresektion	74
Dünndarmresektion	28
Rectumresektion	18
Magenresektion	11
<b>Gesamtzahl</b>	<b>639</b>



**Tabelle 6: Prophylaktische Bauchraumspülung mit Polyhexanid bei Wahleingriffen (1984-1996). Patientenanteil mit Ringer-Nachspülung. (N=639)<sup>1</sup>**

Zeitraum	Patientenzahl	Nachspülung mit Ringer
1984-1986	14	100%
1987-1989	47	100%
1990-1992	198	54.0%
1993-1995	248	28.2%
1996	132	31.8%
<b>Gesamtzahl</b>	<b>639</b>	<b>43.8%</b>

### **3.2.2 Retrospektive Studie zum Einsatz von Lavasept® in der Bauchraumchirurgie (1997-2010)**

Dokumentiert werden Daten einer retrospektiven, konsekutiven Auswertung von Operationsberichten (N=439) aus dem Zeitraum 1997 bis 2010, bei denen die polyhexanidhaltige Substanz Lavasept® 0.02% als Spüllösung in der Bauchraumchirurgie eingesetzt werden konnte.

Wegen deutlich guter Erfahrung mit der intraperitonealen Spülung mit Lavasept® 0.02% im Zeitraum 1984 bis 1996 (Expertenbericht zum Einsatz von Lavasept®)<sup>1</sup> wurde der Einsatz der Spüllösung fortgeführt. Die Analyse der Operationsberichte ohne Verlaufsdocumentation aus den Jahren 1997-2010 geht davon aus, dass die hier dokumentierten chirurgischen Bauchraumeingriffe mit ihren durchschnittlichen Outcomes den konformen ethischen und fachlichen Regeln und Zahlen der Schweiz entsprechen oder diese im positiven Sinne sogar übertreffen und die Chirurgen somit berufsethisch vertretbar gehandelt haben.

Es muss erwähnt werden, dass diese Daten keine randomisierte und/oder verblindete Grundlage besitzen.

Zur antiinfektiven Therapie erfolgte während und nach einer möglichst raschen, chirurgisch korrekten Fokussanierung eine antiseptische Spülung mit Lavasept® 0.02%. Vor Verschluss der Bauchdecke wurde gelegentlich eine Nachspülung mit Ringerlösung durchgeführt und bei Bedarf eine Drainage eingelegt. Mit zunehmender Erfahrung jedoch und weil keine Nebenwirkungen (Allergien, Überempfindlichkeiten, etc.) beobachtet werden konnten, wurde auf die routinemässige Nachspülung mit Ringer verzichtet.

Die Operationsberichte wurden jeweils nach standardisierten Vorgaben erstellt. Bis im Jahr 2000 wurde eine Spülung mit Lavasept® 0.02% explizit im Operationsbericht erwähnt, ab 2001 wurde Lavasept® 0.02% als Spüllösung standardisiert eingesetzt und somit im Operationsbericht nur noch als „Spülung“ oder „Klarspülung“ erwähnt und Spülungen mit Ringer-Lösung wurden explizit erwähnt. Als Standard galt *keine antibiotische Behandlung prä-/peri-/postoperativ*, antibiotische Therapie hätte im Operationsbericht explizit erwähnt werden müssen.

Aus der Grundlage der Operationsberichte wurde eine Übersicht über den Einsatz von Lavasept® 0.02% und Antibiotika erstellt. Abhängig von Diagnose und chirurgischem Eingriff wurde differenziert in eine therapeutische (Peritonitis) oder eine prophylaktische (Infektprophylaxe bei Elektiveingriff) Indikation von Lavasept® 0.02% als Spüllösung. Zusätzlich wurden die operativen Methoden Laparotomie und Laparoskopie differenziert.

Risikopatienten wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen.

### 3.2.2.1 Therapeutische Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (1997-2010)

Tabelle 7: Therapeutisch indizierte Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% bei laparotomischem Eingriff (N=113)

Anzahl total Anzahl in Untergruppen	LAPAROTOMIE																	
	alle Schichten Lavasept-Spülung				intraperitoneal Lavasept-Spülung				nur Bauchdecke Lavasept-Spülung				andere Spülung, kein Lavasept					
	ohne Ringer Nachspülung		mit Ringer Nachspülung		ohne Ringer Nachspülung		mit Ringer Nachspülung		ohne Ringer intraperitoneal		mit Ringer intraperitoneal		ohne Ringer-Spülung		mit Ringer-Spülung			
	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika		
<b>Abszessresektion / -sanierung</b>	<b>3</b>			1												2		
<b>Appendektomie</b>	<b>90</b>																	
Appendicitis perforata	14	2	1	1	1	4			1	1	1			1		1		
Appendicitis retrocaecalis perforata	30	5	3	10	5				1	1	3	1		1				
Appendicitis ulcero-phlegmonosa / gangränosa	9	1	1	1		1	2				2				1			
Appendicitis ulcero-phlegmonosa retrocaecalis	36	5	2	9	1	1				3	10	3			1	1		
Nekrotische Appendix epiploica	1		1															
<b>Dünndarmresektion / -revision</b>	<b>2</b>																	
Abszessierte Dünndarmkonvolut	1						1											
Dünndarmperforation mit Abszess	1															1		
<b>Abszesssanierung bei Subileus / Ileus</b>	<b>1</b>					1												
<b>Colonresektion</b>	<b>7</b>																	
Colonperforation	3					2	1											
Divertikulitisperforation	3					1			1							1		
Divertikulitis mit Abszess	1					1												
<b>Cholezystektomie</b>	<b>8</b>																	
Cholezystolithiasis perforata	7	2	1	1			1									2		
Gallenblasenempyem	1						1											
<b>Revisionsoperation nach Appendektomie</b>	<b>2</b>																	
Wundrevision, Resektion der Granulombildung	1									1								
Stumpfsuffizienzrevision, Abszessdrainage	1						1											
<b>Anzahl total</b>	<b>113</b>		<b>13</b>	<b>10</b>	<b>22</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>16</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>3</b>

**Tabelle 8: Therapeutisch indizierte Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% bei laparoskopischem Eingriff (N=5)**

	Anzahl total	Anzahl in Untergruppen	LAPAROSKOPIE							
			intraoperativ Lavasept®-Spülung				andere Spülung, kein Lavasept®			
			ohne Ringer Nachspülung		mit Ringer Nachspülung		ohne Ringer-Spülung		mit Ringer-Spülung	
ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika			
<b>Appendektomie</b>	<b>1</b>									
Appendicitis perforata		1							1	
<b>Cholezystektomie</b>	<b>4</b>									
Cholezystolithiasis perforata		3	2	1						
Gallenblasenempyem		1		1						
<b>Anzahl total</b>	<b>5</b>		<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	

### 3.2.2.2 Prophylaktische Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (1997-2010)

Tabelle 9: Prophylaktisch indizierte Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% bei laparotomischem Eingriff (N=222)

	Anzahl total	LAPAROTOMIE																
		alle Schichten				intraperitoneal				nur Bauchdecke				andere Spülung, kein Lavasept®				
		Lavasept®-Spülung		Lavasept®-Spülung		Lavasept®-Spülung		Lavasept®-Spülung		Lavasept®-Spülung		Lavasept®-Spülung		kein Lavasept®		kein Lavasept®		
Anzahl in Untergruppen	ohne Ringer Nachspülung	ohne Ringer Nachspülung	mit Ringer Nachspülung	mit Ringer Nachspülung	ohne Ringer Nachspülung	ohne Ringer Nachspülung	mit Ringer Nachspülung	mit Ringer Nachspülung	ohne Ringer intraperitoneal	ohne Ringer intraperitoneal	mit Ringer intraperitoneal	mit Ringer intraperitoneal	ohne Ringer-Spülung	ohne Ringer-Spülung	mit Ringer-Spülung	mit Ringer-Spülung		
		ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	
<b>Adhäsiolyse</b>	<b>4</b>									1							1	2
<b>Appendektomie</b>	<b>127</b>																	
Gelegenheitsappendektomie bei Adenomentfernung	1																	1
Appendektomie bei Appendicitis	41	4	1	2		8	2	1	1	6		6		7	1	1	1	1
Appendectomie retrocecal	77	14		4	1	6	1			9	1	33	5				2	1
Gelegenheitsappendektomie	5					1				2				2				
Appendektomie bei Subileus / Ileus	3		1						1								1	
<b>Dünndarmsanierung</b>	<b>10</b>																	
Dünndarmresektion bei Adhäsionen	1											1						
Torsionslösung	1																1	
Dünndarmresektion	1	1																
Dünndarmresektion bei Dünndarmtumor/-karzinom	1						1											
Dünndarmresektion bei perforierten Divertikel	1	1																
Dünndarmresektion bei Subileus / Ileus	4					1	2			1								
Dünndarmrevision bei Subileus / Ileus	1													1				
<b>Subileus / Ileus</b>	<b>15</b>																	
Anus praeter	2								1			1						
Adhäsiolyse	10					1		1				1					6	1
Entlastungscöecostomie	1						1											
Ileocecalresektion	1																	1
Tumorentfernung	1																	1
<b>Colonsanierung</b>	<b>30</b>																	
Colonresektion bei Colontumor / Coloncarzinom	6					1	4	1										
Colonresektion bei Subileus/Ileus	3				2	1												
Colonresektion bei Divertikulitis / Sigmadivertikulitis	12					1	7					1			2		1	
Wiederherstellen der Darmkontinuität nach Descendostoma	1						1											
Anus praeter bei Colonresektion	1		1															
Anus praeter	1													1				
Anus praeter Verschluss	6	4					1	1										
<b>Rectumsanierung</b>	<b>5</b>																	
Rectumresektion bei Rectumkarzinom	5						3								2			
<b>Magenresektion</b>	<b>2</b>																	
Adipositas, sekundäre Magenbandintoleranz	0																	
Magentumor	2					1	1											
<b>Tumor Omentum Majus</b>	<b>1</b>							1										
<b>Revisionsoperationen</b>	<b>5</b>																	
Verschiedene	5				1		2										2	
<b>Cholezystektomie bei Cholezystolithiasis</b>	<b>23</b>	2	1	1		1	3	4				3	1	2		3	2	
<b>Anzahl total</b>	<b>222</b>	<b>26</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>22</b>	<b>29</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>19</b>	<b>1</b>	<b>46</b>	<b>6</b>	<b>13</b>	<b>5</b>	<b>19</b>	<b>9</b>	

**Tabelle 10: Prophylaktisch indizierte Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% bei laparoskopischem Eingriff (N=99)**

	Anzahl total	Anzahl in Untergruppen	LAPAROSKOPIE							
			intraoperativ Lavasept®-Spülung				andere Spülung, kein Lavasept®			
			ohne Ringer Nachspülung		mit Ringer Nachspülung		ohne Ringer-Spülung		mit Ringer-Spülung	
			ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika	ohne Antibiotika	mit Antibiotika
<u>Adhäsionolyse</u>	2					2				
<u>Appendektomie</u> Gelegenheitsappendektomie	1	1	1							
<u>Magenresektion</u> Adipositas, sekundäre Magenbandintoleranz	1	1	1							
<u>Leberbiopsie bei Lebertumor</u>	1		1							
<u>Cholezystektomie bei Cholezystolithiasis</u>	94		60	8	3	1	2	3	15	2
<b>Anzahl total</b>	<b>99</b>		<b>62</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>15</b>	<b>2</b>

### 3.2.3 Tierexperimentelle Studie der Universität Greifswald

Ergebnisse aus neueren Tierexperimenten der Universität Greifswald unter der Leitung von Axel Kramer und Stephan Diedrich<sup>11</sup> beschreiben die Wirksamkeit einer Lavage mit Polyhexanid in Kombination mit Lipofundin in einem murinen Peritonitismodell. Dazu wurde in Mäusen mittels CASP-Modell (ColonAscendentStentPeritonitis-Modell)<sup>29</sup> eine standardisierte Peritonitis induziert. (Mittels chirurgischer Implantation eines Stents von definiertem Durchmesser wurde in das Colon ascendens eine Verbindung von Darm und Peritoneum hergestellt, was modellhaft relativ genau der Situation einer Anastomoseninsuffizienz oder einer freien Perforation entspricht.) Sechs Stunden nach Induktion der Peritonitis erfolgte eine chirurgische Fokussanierung mit Stententfernung und Darmübernähung, sowie Lavage mit der jeweiligen Testsubstanz (1. Lipofundin 10% und Polyhexanid 0.05%, 2. Lipofundin und destilliertes Wasser, 3. Polyhexanid 0.05%, 4. physiologische Kochsalzlösung).<sup>11</sup> Es gibt bereits vorhergehende Versuchsreihen über

die intraperitoneale Anwendung von Polyhexanid ohne Lipofundin-Ergänzung bei Nagern, welche allerdings wegen hoher Mortalität der Tiere vorzeitig abgebrochen werden mussten.<sup>16</sup> (Siehe 1.3.3 und 4.2)

## **4 Resultate**

### **4.1 Retrospektive, konsekutive Analyse von 1327 Patientenakten aus dem Zeitraum 1984-2010**

Von allen dokumentierten Patienten (therapeutische und prophylaktische Eingriffe) (N=1327) wurden 93.7% (N=1244) mittels Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% behandelt, 6.3% (N=83) ohne Lavasept® 0.02%. Bei 86.6% (N=1149) wurde Lavasept® 0.02% ohne zusätzliche systemische Antibiotikabehandlung eingesetzt, bei 7.2% (N=95) mit zusätzlicher systemischer Antibiotikabehandlung.

Bei 92.4% der Patienten, welche mit einer Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% behandelt wurden (Risikopatienten teilweise eingeschlossen), konnte auf die antibiotische Therapie verzichtet werden.

#### **4.1.1 Expertenbericht zum Einsatz von Lavasept® 0.02% in der Bauchraumchirurgie (1984-1996)<sup>1</sup>**

Die Spülung des septischen Abdomens mit Polyhexanid ist Gegenstand aktueller Forschung. Erste klinische Erfahrungen einzelner Zentren (Bezirksspital Wattenwil, Bezirksspital Belp) zeigen ein mögliches Potential dieser Therapieform.<sup>1</sup> Die Resultate der retrospektiven konsekutiven Studie (888 Patienten eingeschlossen), bei denen die Polyhexanidspüllösung Lavasept® 0.02% in der Bauchraumchirurgie zum Einsatz gekommen ist (zur antiinfektiven Therapie bei lokaler Peritonitis oder zur Infektionsprophylaxe nach elektivem chirurgischen Eingriff), zeigt, dass eine Bauchraumspülung mit polyhexanidhaltiger Lösung ohne das Risiko aussergewöhnlicher Komplikationen durchgeführt werden kann und zusätzlich die systemische Behandlung mit Antibiotika (von der Studie ausgenommen: Risikopatienten mit Immunsuppression oder Diabetes) in den meisten Fällen weggelassen werden kann.<sup>1</sup>

„Vorliegende Resultate zeigen, dass eine Bauchraumspülung mit Polyhexanid ohne das Risiko schwerwiegender Komplikationen durchgeführt werden kann. Mit einer sehr geringen Gesamt-



Exitusrate von 0.34% ist dem Produkt im beschriebenen Anwendungskonzept eine gute klinische Verträglichkeit und geringe Toxizität zu bescheinigen. Die aufgetretenen Komplikationen sind nach aller klinischen Erfahrung als üblich oder sogar als selten zu bewerten.“ (Roth 2011)<sup>1</sup>

#### 4.1.1.1 Therapeutische Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (1984-1996)

*Tabelle 11: Behandlungsergebnisse der therapeutischen Bauchraumspülung mit Polyhexanid (1984-1996) (N=249).<sup>1</sup>*

Behandlungsergebnis	Patientenzahl	Anteil
Keine Komplikation	191	76.70%
Wund-, Bauchdeckeninfekt	22	8.85%
Abszess-, Fistelbildung	26	10.44%
Re-Operation	7	2.81%
Exitus	3	1.20%
<b>Gesamtzahl</b>	<b>249</b>	<b>100%</b>

#### 4.1.1.2 Prophylaktische Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (1984-1996)

*Tabelle 12: Behandlungsergebnisse der prophylaktischen Bauchraumspülung mit Polyhexanid (1984-1996) (N=639).<sup>1</sup>*

Behandlungsergebnis	Patientenzahl	Anteil
Keine Komplikation	578	90.45%
Wund-, Bauchdeckeninfekt	28	4.38%
Abszess-, Fistelbildung	26	4.07%
Re-Operation	7	1.10%
Exitus	0	0.00%
<b>Gesamtzahl</b>	<b>639</b>	<b>100%</b>

## 4.1.2 Retrospektive Studie zum Einsatz von Lavasept® in der Bauchraumchirurgie (1997-2010)

### 4.1.2.1 Therapeutische Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (1997-2010)

**Tabelle 13: Therapeutisch indizierte Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% bei laparotomischem Eingriff (1997-2010) (N=113).**

Therapeutische Laparotomie

	unabhängig Nachspülung		ohne Ringer-Nachspülung		mit Ringer-Nachspülung	
	N	%	N	%	N	%
<b>Lavasept-Verwendung allgemein</b>	<b>101</b>	<b>89.4%</b>	<b>46</b>	<b>40.7%</b>	<b>55</b>	<b>48.7%</b>
Lavasept-Verwendung allgemein ohne AB	65	57.5%	25	22.1%	40	35.4%
Lavasept-Verwendung allgemein mit AB	36	31.9%	21	18.6%	15	13.3%
<b>Lavasept-Verwendung alle Schichten</b>	<b>53</b>	<b>46.9%</b>	<b>23</b>	<b>20.4%</b>	<b>30</b>	<b>26.5%</b>
Lavasept-Verwendung alle Schichten ohne AB	35	31.0%	13	11.5%	22	19.5%
Lavasept-Verwendung alle Schichten mit AB	18	15.9%	10	8.8%	8	7.1%
<b>Lavasept-Verwendung ausschliesslich intraperitoneal</b>	<b>21</b>	<b>18.6%</b>	<b>17</b>	<b>15.0%</b>	<b>4</b>	<b>3.5%</b>
Lavasept-Verwendung ausschliesslich intraperitoneal ohne AB	8	7.1%	6	5.3%	2	1.8%
Lavasept-Verwendung ausschliesslich intraperitoneal mit AB	13	11.5%	11	9.7%	2	1.8%
<b>Lavasept-Verwendung ausschliesslich Bauchdecke</b>	<b>27</b>	<b>23.9%</b>	<b>6</b>	<b>5.3%</b>	<b>21</b>	<b>18.6%</b>
Lavasept-Verwendung ausschliesslich Bauchdecke ohne AB	22	19.5%	6	5.3%	16	14.2%
Lavasept-Verwendung ausschliesslich Bauchdecke mit AB	5	4.4%	0	0.0%	5	4.4%
<b>Keine Lavasept-Verwendung</b>	<b>12</b>	<b>10.6%</b>	<b>4</b>	<b>3.5%</b>	<b>8</b>	<b>7.1%</b>
Keine Lavasept-Verwendung ohne AB	6	5.3%	1	0.9%	5	4.4%
Keine Lavasept-Verwendung mit AB	6	5.3%	3	2.7%	3	2.7%

AB = systemische antibiotische Behandlung

	N		mit Lavasept® 0.02%		ohne Lavasept® 0.02%	
	N	%	N	%	N	%
Total dokumentierte Fälle	<b>113</b>	<b>100.0%</b>	<b>101</b>	<b>89.4%</b>	<b>12</b>	<b>10.6%</b>
Total Fälle ohne AB	71	62.8%	65	57.5%	6	5.3%
Total Fälle mit AB	42	37.2%	36	31.9%	6	5.3%

**Tabelle 14: Therapeutisch indizierte Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% bei laparoskopischem Eingriff (1997-2010) (N=5).**

	unabhängig Nachspülung		ohne Ringer-Nachspülung		mit Ringer-Nachspülung	
	N	%	N	%	N	%
<b>Lavasept®-Verwendung allgemein*</b>	<b>4</b>	<b>80.0%</b>	<b>4</b>	<b>80.0%</b>	<b>0</b>	<b>0.0%</b>
Lavasept®-Verwendung allgemein ohne AB	2	40.0%	2	40.0%	0	0.0%
Lavasept®-Verwendung allgemein mit AB	2	40.0%	2	40.0%	0	0.0%
<b>Keine Lavasept®-Verwendung*</b>	<b>1</b>	<b>20.0%</b>	<b>0</b>	<b>0.0%</b>	<b>1</b>	<b>20.0%</b>
Keine Lavasept®-Verwendung ohne AB	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Keine Lavasept®-Verwendung mit AB	1	20.0%	0	0.0%	1	20.0%

	N		mit Lavasept® 0.02%		ohne Lavasept® 0.02%	
	N	%	N	%	N	%
Total dokumentierte Fälle	<b>5</b>	<b>100.0%</b>	<b>4</b>	<b>80.0%</b>	<b>1</b>	<b>20.0%</b>
Total Fälle ohne AB	2	40.0%	2	40.0%	0	0.0%
Total Fälle mit AB	3	60.0%	2	40.0%	1	20.0%

\* jegliche Verwendung von Lavasept® oder einer anderen Spüllösung versteht sich operationsbedingt als intraperitoneale Anwendung

AB = systemische antibiotische Behandlung

## 4.1.2.2 Prophylaktische Bauchraumspülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% (1997-2010)

**Tabelle 15: Prophylaktisch indizierte Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% bei laparotomischem Eingriff (1997-2010) (N=222)**

	unabhängig Nachspülung		ohne Ringer-Nachspülung		mit Ringer-Nachspülung	
	N	%	N	%	N	%
<b>Lavasept®-Verwendung allgemein</b>	<b>176</b>	<b>79.3%</b>	<b>101</b>	<b>45.5%</b>	<b>75</b>	<b>33.8%</b>
Lavasept®-Verwendung allgemein ohne AB	129	58.1%	67	30.2%	62	27.9%
Lavasept®-Verwendung allgemein mit AB	47	21.2%	34	15.3%	13	5.9%
<b>Lavasept®-Verwendung alle Schichten</b>	<b>41</b>	<b>18.5%</b>	<b>30</b>	<b>13.5%</b>	<b>11</b>	<b>5.0%</b>
Lavasept®-Verwendung alle Schichten ohne AB	33	14.9%	26	11.7%	7	3.2%
Lavasept®-Verwendung alle Schichten mit AB	8	3.6%	4	1.8%	4	1.8%
<b>Lavasept®-Verwendung ausschliesslich intraperitoneal</b>	<b>63</b>	<b>28.4%</b>	<b>51</b>	<b>23.0%</b>	<b>12</b>	<b>5.4%</b>
Lavasept®-Verwendung ausschliesslich intraperitoneal ohne AB	31	14.0%	22	9.9%	9	4.1%
Lavasept®-Verwendung ausschliesslich intraperitoneal mit AB	32	14.4%	29	13.1%	3	1.4%
<b>Lavasept®-Verwendung ausschliesslich Bauchdecke</b>	<b>72</b>	<b>32.4%</b>	<b>20</b>	<b>9.0%</b>	<b>52</b>	<b>23.4%</b>
Lavasept®-Verwendung ausschliesslich Bauchdecke ohne AB	65	29.3%	19	8.6%	46	20.7%
Lavasept®-Verwendung ausschliesslich Bauchdecke mit AB	7	3.2%	1	0.5%	6	2.7%
<b>Keine Lavasept®-Verwendung</b>	<b>46</b>	<b>20.7%</b>	<b>18</b>	<b>8.1%</b>	<b>28</b>	<b>12.6%</b>
Keine Lavasept®-Verwendung ohne AB	32	14.4%	13	5.9%	19	8.6%
Keine Lavasept®-Verwendung mit AB	14	6.3%	5	2.3%	9	4.1%

	N		mit Lavasept® 0.02%		ohne Lavasept® 0.02%	
	N	%	N	%	N	%
Total dokumentierte Fälle (N)	222	100.0%	176	79.3%	46	20.7%
Total Fälle ohne AB	161	72.5%	129	58.1%	32	14.4%
Total Fälle mit AB	61	27.5%	47	21.2%	14	6.3%

AB = systemische antibiotische Behandlung

**Tabelle 16: Prophylaktisch indizierte Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% bei laparoskopischem Eingriff (1997-2010) (N=99)**

	unabhängig Nachspülung		ohne Ringer-Nachspülung		mit Ringer-Nachspülung	
	N	%	N	%	N	%
<b>Lavasept®-Verwendung allgemein*</b>	<b>75</b>	<b>75.8%</b>	<b>71</b>	<b>71.7%</b>	<b>4</b>	<b>4.0%</b>
Lavasept®-Verwendung allgemein ohne AB	65	65.7%	62	62.6%	3	3.0%
Lavasept®-Verwendung allgemein mit AB	10	10.1%	9	9.1%	1	1.0%
<b>Keine Lavasept®-Verwendung*</b>	<b>24</b>	<b>24.2%</b>	<b>7</b>	<b>7.1%</b>	<b>17</b>	<b>17.2%</b>
Keine Lavasept®-Verwendung ohne AB	19	19.2%	4	4.0%	15	15.2%
Keine Lavasept®-Verwendung mit AB	5	5.1%	3	3.0%	2	2.0%

	N		mit Lavasept® 0.02%		ohne Lavasept® 0.02%	
	N	%	N	%	N	%
Total dokumentierte Fälle (N)	99	100.0%	75	75.8%	24	24.2%
Total Fälle ohne AB	84	84.8%	65	65.7%	19	19.2%
Total Fälle mit AB	15	15.2%	10	10.1%	5	5.1%

AB = systemische antibiotische Behandlung

\* jegliche Verwendung von Lavasept® oder einer anderen Spüllösung versteht sich operationsbedingt als intraperitoneale Anwendung

### 4.1.3 Bericht Re-Operationen (1984-2010)

Einige Erfahrungswerte lassen vermuten, dass die polyhexanidhaltige Spülung beim Menschen keine intraperitoneale Adhäsionsentwicklung zur Folge hat.

Es stehen uns 13 von der ersten Operation unabhängige Re-Operationsberichte zur Verfügung, welche zeigen, dass nach intraperitonealer Lavasept®-Spülung keine vermehrte Adhäsionsentwicklung gefunden wurde.

**Tabelle 17: Dokumentation von durchgeführten Adhäsiolysen während den Operationen. Es hat jeweils mindestens während der Primäroperation eine intraperitoneale Spülung mit Lavasept® 0.02% stattgefunden.**

Dokumentation Re-Operationen mit jeweils mindestens intraperitonealer Spülung mit Lavasept®

	Adhäsiolyse stattgefunden während 1. Operation		Adhäsiolyse stattgefunden während 2. Operation		/		/	
	-	+	-	+	-	+	-	+
	Anzahl Fälle (N)		Gesamt Anzahl Fälle (N)		*N	N	N	N
Fälle mit mindestens 2 Operationseingriffen	13							
Zeitintervall zwischen Operationseingriffen < 1 Jahr	6	3	3	0	0	0	0	0
Zeitintervall zwischen Operationseingriffen > 1 Jahr	7	1	0	1	0	0	5	

"+" = Adhäsiolyse stattgefunden, "-" = keine Adhäsiolyse stattgefunden, "/" = keine Angaben vorhanden.  
Die Angaben sind den Operationsberichten entnommen

Die Datenlage ist ungenügend gross um eine abschliessende Aussage über Adhäsionsbildung nach intraperitonealen Lavasept®-Spülungen zu formulieren und in knapp 40% der Fälle ist die Adhäsionssituation in der Primäroperation nicht zu eruieren, daher keine Aussage reproduzierbar. Jedoch in über 50% der Fälle kann keine operationspflichtige Adhäsionszunahme von Initialoperation zu Re-Operation festgestellt werden.

## 4.2 Polyhexanid in tierexperimentellen In-vitro- und In-vivo-Studien

Eine 2011 veröffentlichte tierexperimentelle Studie<sup>11</sup> zeigt, dass Tiere mit chirurgischer Sanierung nach einer septischen Peritonitis vergleichend zu einer Spülung mit physiologischer

Kochsalzlösung signifikant besser überleben, wenn ihr Bauchraum mit einer Lipofundin/Polyhexanid Spülung behandelt wird. Auch zeigt sich eine signifikant geringere Bakterienlast unter der Behandlung mit Lipofundin/Polyhexanid. Lipofundin alleine zeigt sich in der Wirksamkeit vergleichbar mit einer physiologischen Kochsalzlösung. Polyhexanid alleine zeigt eine erhöhte Sterblichkeit trotz reduzierter Bakterienlast.

Warum sich bei Tieren bei einer reinen Polyhexanid-Lavage eine erhöhte Mortalität zeigt<sup>11, 16</sup>, ist noch unklar und steht den klinischen Erfahrungen am Menschen gegensätzlich gegenüber.

Eine ältere In-vitro-Studie von Kramer et al.<sup>30</sup> mit Haut- und Peritoneumexplantaten von neonatalen Ratten zeigt eine gute Effektivität und Verträglichkeit von Polyhexanid (als Lavasept® 0.05% in Ringer-Lösung) für die Peritoneal-Lavage.

## 5 Diskussion

### 5.1 Polyhexanid in der humanmedizinischen intraabdominellen Anwendung

Die heutigen Behandlungsstandards bei Peritonitis beschränken sich, neben der korrekten chirurgischen Intervention, auf eine möglichst exakt ausgewählte, frühe Antibiotikagabe, welche genaueste Kenntnisse voraussetzt.<sup>2, 5, 12, 13</sup> Zur intraperitonealen Spülung wird zumeist physiologische Kochsalzlösung verwendet,<sup>14</sup> mit beschränktem Nutzen.

In der Literatur finden sich keine Studien, die eine Peritoneal-Lavage mit Antiseptika empfehlen, geschweige denn von einer Antibiotikatherapie abraten. Jedoch gibt es zu diesen Tatsachen zu bedenken, dass in nahezu keinen Studien über antiseptische Lavagen Polyhexanid erwähnt bzw. miteingeschlossen wurde. Es existieren auch keine Vergleichsstudien über Antibiotikagabe versus/cum Polyhexanid-Lavage bei bakterieller Peritonitis. Die aktuell dokumentierte empirische Situation zeigt sich bezüglich Peritoneal-Lavage und Polyhexanid-Anwendung unbefriedigend geklärt.

Daneben deutlich dokumentiert wird die progredient zunehmende Resistenzentwicklung von Bakterien.<sup>4, 5</sup> Zur Zeit ist der Einsatz von Antibiotika in der Peritonistherapie nahezu immer unumgänglich, was das Vorhandensein von wirksamen Antibiotika zwingend erfordert. Jedoch ist diese Grundlage zunehmend bedroht, manche Quellen weisen auf resistente Bakterien in einem Drittel aller Initialoperationen hin.<sup>4</sup>

*Da die Resistenzentwicklung von Bakterien trotz oder gerade wegen häufigem und teils fehlerhaftem therapeutischen Antibiotikaeinsatz progredient fortschreitet,<sup>3</sup> ist es zwingend, andere mögliche Therapieansätze in Betracht zu ziehen, genauer abzuklären und neben anderem die Antiseptika-Forschung weiter voran zu treiben.*

Zusätzlich wären massive Kosteneinsparungen möglich, könnte die antibiotische Therapie bei bakterieller Peritonitis durch eine Polyhexanid-Lavage teilweise oder sogar vollständig ersetzt werden.

Es mag als Nachteil erscheinen, dass die Polyhexanid Behandlung bei Peritonitis nur unter chirurgischer Intervention möglich ist. Jedoch muss man sich vergegenwärtigen, dass bei einer

Peritonitisbehandlung fast immer eine chirurgische Fokussanierung zwingend erforderlich und eine Polyhexanid-Lavage auch bei laparoskopischen Eingriffen problemlos durchführbar ist.

Polyhexanid ist ein evidenzbasierter Wirkstoff mit ausserordentlich zell- und gewebeverträglicher Wirksamkeit,<sup>8, 9, 10</sup> zur Behandlung der akuten, chronischen und komplizierten Wunde höchst empfehlenswert<sup>8, 7</sup>, leider aber nach wie vor viel zu wenig genutzt. Die intraperitoneale Anwendung wird bis heute, vermutlich auch aus forensischen Gründen, nur selten praktiziert.

Die hier dargestellten Resultate dokumentieren klinische Erfahrung über eine Zeitspanne von 26 Jahren, an über 1300 Fällen praktiziert.

Bei 888 Fällen<sup>1</sup> konnte der postoperative Verlauf dokumentiert werden (Tabelle 11, Tabelle 12). Es zeigt sich nach einer intraperitonealen Spülung mit der polyhexanidhaltigen Lösung Lavasept® 0.02% ohne systemische antibiotische Behandlung kein Risiko für schwerwiegende Komplikationen oder eine erhöhte Komplikationsrate. Die aufgetretenen Komplikationen sind nach aller klinischen Erfahrung als üblich oder sogar als selten zu bewerten. Die sehr geringe Gesamt-Exitusrate bescheinigt für dieses Anwendungskonzept eine geringe Toxizität und eine gute klinische Verträglichkeit.<sup>1</sup>

Des Weiteren kann durch 439 weitere Fälle gezeigt werden, dass die systemische antibiotische Therapie in rund 60% aller Bauchraum-Operationen (therapeutische Laparotomie 57.5% (N=65), therapeutische Laparoskopie (Daten wegen zu geringer Fallzahlen (N=4) nicht verwertbar) prophylaktische Laparotomie 58.1% (N=129), prophylaktische Laparoskopie 65.7% (N=65)) weggelassen werden kann, wenn die chirurgische Intervention bei Bedarf mittels intraoperativer Lavage von Lavasept® 0.02% ergänzt wird (Risikopatienten mit eingeschlossen).

Von allen 1327 dokumentierten Patienten wurden 93.7% (N=1244) mittels Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% behandelt, 86.6% (N=1149) wurden ohne zusätzliche systemische Antibiotikabehandlung therapiert.

Bei 92.4% der Patienten, welche mit einer Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% behandelt wurden (Risikopatienten teilweise eingeschlossen), konnte auf die antibiotische Therapie verzichtet werden.

Durch die Anwendung einer polyhexanidhaltigen Lavage bei Bauchraumeingriffen kann der Einsatz der annähernd routinemässig indizierten systemischen Antibiotikagabe bei erhaltenem oder sogar verbessertem Outcome signifikant gesenkt werden.

Es gilt zu beachten, dass die hier dokumentierten Daten zwar aus einer Reihe von Operationen aus den Jahren 1984 bis 2010 stammen, die Chirurgen teilweise die selben waren, die eingeschlossenen Patienten jedoch nicht den gleichen Kohorten entsprechen. In den Daten der Kohorte von 1984-1996 sind Risikopatienten (Diabetes Mellitus, Immunsuppression) nicht eingeschlossen, dokumentiert wurden ausschliesslich Operationen, in denen eine polyhexanidhaltige Intraperitoneal-Lavage durchgeführt wurde ohne zusätzliche systemische Antibiotikatherapie und der postoperative Verlauf wurde mit einbezogen. Die Daten der Kohorte von 1997-2010 dokumentieren ohne Ausschluss von Risikopatienten jegliche intraperitoneale Operation ohne Selektion durch intraperitoneale Polyhexanid-Anwendung, der postoperative Verlauf wurde nicht dokumentiert. Jegliche Aussage über die Fälle 1997-2010 basiert auf der Annahme, dass die Grundsätze von korrektem fachlichen und ethischen Handeln bezüglich Outcome von den operierenden Chirurgen und beteiligten Ärzten eingehalten wurde.

Den vielversprechenden klinischen Resultaten stehen tierexperimentelle Ergebnisse gegenüber, in denen die reine Polyhexanid-Spülung mit erhöhter Mortalität der Versuchstiere verbunden ist.<sup>11, 16</sup> Wenn allerdings Polyhexanid mit Lipofundin ergänzt wird, zeigen sich signifikante Behandlungserfolge auch bei Tieren.<sup>11</sup> Diese noch nicht vollständig eruierte Datenlage gilt es empirisch zu verdichten und weiter zu klären.

Alle diese Fakten sind sehr vielversprechend und sollten wegweisend sein.

Aktuell gilt die Anwendung von Polyhexanid in der Peritoneal-Lavage als Kontraindikation, somit kann Polyhexanid in dieser Indikation nur in Off-Label-Use angewandt werden.

Es werden nun klinische und tierexperimentelle Studien folgen müssen, um die in dieser Arbeit beschriebene vielversprechende therapeutische Möglichkeit von Polyhexanid ausreichend zu belegen und den Zulassungs-Widerspruch durch weitere Untersuchungen zu hinterfragen. Auch muss geklärt werden, welche Problematik der reinen polyhexanidhaltigen Peritonealspülung in der tierexperimentellen Anwendung zugrunde liegt.

*Dieses weitere Vorgehen ist aus Gründen der Wirtschaftlichkeit, Wirksamkeit und Zweckmässigkeit dringend zu empfehlen, denn Polyhexanid zeigt in der Bauchraumchirurgie sehr vielversprechende Resultate und könnte beim Menschen als neuer Therapiestandard eingesetzt werden und somit die antibiotische Behandlung ergänzen, beziehungsweise diese teilweise oder sogar vollständig ersetzen.*



### **5.1.1 Limitationen**

Durch die zeitlichen und finanziellen Begebenheiten war es nicht möglich, das aktuell noch ungenügend belegte Therapiekonzept genügend empirisch zu belegen. Zusätzlich erschwert die forensische Lage der Kontraindikation für die intraperitoneale Anwendung von Polyhexanid das Entwerfen und Durchführen einer breiten randomisierten klinischen Studie. So ist es im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, eine polyhexanidhaltige Spüllösung in der Peritonitisbehandlung als Antibiotikaergänzung oder -ersatz als neuen Standard genügend empirisch belegt zu empfehlen.

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfohlene Antibiotika für die Behandlung intraabdomineller Infektionen, deren Wirksamkeit im Rahmen prospektiver, randomisierter, klinischer Studien nachgewiesen wurde. Entnommen aus „Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Erreger, Resistenzen. Empfehlungen der Infektliga zur Antibiotikatherapie.“ (Bodmann, 2010) <sup>5</sup>	11
Tabelle 2: Informationen zu den in der Schweiz verfügbaren polyhexanidhaltigen Wundbehandlungsprodukten. Produktinformation gemäss Hersteller, sinngemäss gekürzt. Gekürzt übernommen aus „Konsensus-Empfehlungen zum Einsatz von polyhexanidhaltiger Produkte in der Behandlung von Wunden (Roth et al., 2011). <sup>15</sup>	21
Tabelle 3: Therapeutische Bauchraumspülung bei Peritonitis mit Polyhexanid (1984 bis 1996). Indikation. (N=249) <sup>1</sup>	24
Tabelle 4: Therapeutische Bauchraumspülung mit Polyhexanid (1984-1996). Patientenanteil mit Ringer-Nachspülung. (N=249) <sup>1</sup>	25
Tabelle 5: Prophylaktische Bauchraumspülung mit Polyhexanid bei Wahleingriffen (1984-1996). Indikation. (N=639) <sup>1</sup>	25
Tabelle 6: Prophylaktische Bauchraumspülung mit Polyhexanid bei Wahleingriffen (1984-1996). Patientenanteil mit Ringer-Nachspülung. (N=639) <sup>1</sup>	26
Tabelle 7: Therapeutisch indizierte Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% bei laparotomischem Eingriff (N=113)	28
Tabelle 8: Therapeutisch indizierte Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% bei laparoskopischem Eingriff (N=5)	29
Tabelle 9: Prophylaktisch indizierte Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% bei laparotomischem Eingriff (N=222)	30
Tabelle 10: Prophylaktisch indizierte Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% bei laparoskopischem Eingriff (N=99)	31
Tabelle 11: Behandlungsergebnisse der therapeutischen Bauchraumspülung mit Polyhexanid (1984-1996) (N=249). <sup>1</sup>	34
Tabelle 12: Behandlungsergebnisse der prophylaktischen Bauchraumspülung mit Polyhexanid (1984-1996) (N=639). <sup>1</sup>	34
	43

Tabelle 13: Therapeutisch indizierte Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% bei laparotomischem Eingriff (1997-2010) (N=113).	35
Tabelle 14: Therapeutisch indizierte Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% bei laparoskopischem Eingriff (1997-2010) (N=5).	35
Tabelle 15: Prophylaktisch indizierte Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% bei laparotomischem Eingriff (1997-2010) (N=222)	36
Tabelle 16: Prophylaktisch indizierte Bauchraumspülung mit Lavasept® 0.02% bei laparoskopischem Eingriff (1997-2010) (N=99)	36
Tabelle 17: Dokumentation von durchgeführten Adhäsiolysen während den Operationen. Es hat jeweils mindestens während der Primäroperation eine intraperitoneale Spülung mit Lavasept® 0.02% stattgefunden.	37

# Literaturverzeichnis

- 1 Roth B. Expertenbericht zum Einsatz von Lavasept® in der Bauchraumchirurgie. Unveröffentlichte Befunde, (2011).
- 2 Nyström PO, Bax R, Dellinger EP, et al. Proposed definitions for diagnosis, severity scoring, stratification, and outcome for trials on intraabdominal infection. Joint Working Party of SIS North America and Europe. *World J Surg*;14:148–58. eng.
- 3 Kamaroudis AG, Papadopoulos S, Christodoulidou M, Gerasimidis T. Perioperative use of antibiotics in intra-abdominal surgical infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2010;11:535–44. eng.
- 4 Herzog T, Chromik AM, Uhl W. Treatment of complicated intra-abdominal infections in the era of multi-drug resistant bacteria. *Eur. J. Med. Res* 2010;15:525–32. eng.
- 5 Bodmann K, Expertenkommission der Infektliga. Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Erreger, Resistenzen: Empfehlungen der Infektliga zur Antibiotikatherapie [Complicated intra-abdominal infections: pathogens, resistance. Recommendations of the Infektliga on antibiotic therapy]. *Chirurg* 2010;81:38–49. ger.
- 6 Assadian O, Kramer A, Wallhäußer KH. Wallhäußers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung, Qualitätssicherung der Hygiene in Industrie, Pharmazie und Medizin : mit 208 Tabellen. 6th ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2008. XL, 984 S. ISBN: 978-3-13-141121-1.
- 7 Dissemmond J, Gerber V, Kramer A, et al. Konsensuspapier, Praxisorientierte Empfehlung zur Behandlung kritisch kolonisierter und lokal infizierter Wunden mit Polihexanid, 2004. (Accessed March 19, 2011, at <http://www.wfi.ch/sites/dl/download/Konsensuspapier.pdf>).
- 8 Hirsch T, Koerber A, Jacobsen F, et al. Evaluation of toxic side effects of clinically used skin antiseptics in vitro. *J. Surg. Res* 2010;164:344–50. eng.
- 9 Wiegand C, Abel M, Kramer A, Müller G, Ruth P, Hippler UC. Proliferationsförderung und Biokompatibilität von Polihexanid, 2007. (Accessed May 31, 2013, at <http://www.egms.de/static/de/journals/dgkh/2007-2/dgkh000076.shtml>).
- 10 Kramer A, Roth B, Müller G, et al. Influence of the Antiseptic Agents Polyhexanide and Octenidine on FL Cells and on Healing of Experimental Superficial Aseptic Wounds in Piglets. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17:141–6.
- 11 Diedrich S, Kramer A. Prüfbericht B.Braun 04072011. Überprüfung der Wirksamkeit einer Polyhexanid-Lipofundin (PHMB/Lipofundin) Peritoneallavage im murinen Sepsismodell. Publikation in Vorbereitung (2011).
- 12 Dupont H. The empiric treatment of nosocomial intra-abdominal infections. *Int. J. Infect. Dis* 2007;11 Suppl 1:S1-6. eng.
- 13 Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt)* 2010;11:79–109. eng.
- 14 Whiteside OJH, Tytherleigh MG, Thrush S, Farouk R, Galland RB. Intra-operative peritoneal lavage--who does it and why? *Ann R Coll Surg Engl* 2005;87:255–8. eng.

- 15 Roth B, Hotz D, Mayer D, Lächli S, Traber J. Konsensus-Empfehlungen zum Einsatz polyhexanidhaltiger Produkte in der Behandlung von Wunden. *PRAXIS* 2011;100:531–7.
- 16 Lauenstein Peter. Untersuchung zur Peritonealverträglichkeit von Polihexanid im Meerschweinchenmodell, Dissertation, 2008. (Accessed March 18, 2011, at <http://ub-ed.ub.uni-greifswald.de/opus/volltexte/2008/470/>).
- 17 Swenson RM, Lorber B, Michaelson TC, Spaulding EH. The bacteriology of intra-abdominal infections. *Arch Surg* 1974;109:398–9. eng.
- 18 Augustin P, Kermarrec N, Muller-Serieys C, et al. Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis. *Crit Care* 2010;14:R20. eng.
- 19 Qadan M, Dajani D, Dickinson A, Polk HC. Meta-analysis of the effect of peritoneal lavage on survival in experimental peritonitis. *Br J Surg* 2010;97:151–9. eng.
- 20 Mittelkötter U, Endter F, Reith HB, et al. Antibiotische Behandlung der sekundären Peritonitis in Deutschland. Prospektive vergleichende Beobachtungsstudie zur Wirksamkeit und den Behandlungskosten [Prospective comparative observational study on the antibiotic treatment of secondary peritonitis in Germany -- efficacy and cost analysis]. *Chirurg* 2003;74:1134–42. ger.
- 21 Kramer A., Daeschlein G., Kammerlander G., et al. Konsensempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik, 2004. (Accessed March 18, 2011, at <http://www.oegkv.at/uploads/media/kammerlander01-2004.pdf>).
- 22 Rosman C, Westerveld GJ, Kooi K, Bleichrodt RP. Local treatment of generalised peritonitis in rats; effects on bacteria, endotoxin and mortality. *Eur J Surg* 1999;165:1072–9. eng.
- 23 Akkus A, Gülmen M, Cevik A, et al. Effect of peritoneal lavage with taurolidine on primary colonic anastomosis in a rat model of secondary peritonitis. *Surg. Today* 2006;36:436–40. eng.
- 24 Güzelsagaltici N, Girgin S, Gedik E, Büyükbayram H, Baç B. Intraperitoneal octenidindihydro-chloride - phenoxyethanol solution to prevent peritoneal adhesion formation in a rat peritonitis model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:395–400. eng.
- 25 Ikeda T, Tazuke S, Watanabe M. Interaction of biologically active molecules with phospholipid membranes. I. Fluorescence depolarization studies on the effect of polymeric biocide bearing biguanide groups in the main chain. *Biochim Biophys Acta* 1983;735:380–6. eng.
- 26 Frieling H, Gründling M, Lauer K, et al. Intraperitoneal instillation of polihexanide produces hypotension and vasodilation: in vivo and in vitro study in rats. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:373–80. eng.
- 27 Sendt W, Mansouri E, Schmitt-Graeff A, Wolff-Vorbeck G, Schöffel U. Influence of antiseptic agents on interleukin-8 release and transmigration of polymorphonuclear neutrophils in a human in vitro model of peritonitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2002;3:235–44. eng.
- 28 Gentile A, Gerli S, Di Renzo GC. A new non-invasive approach based on polyhexamethylene biguanide increases the regression rate of HPV infection. *BMC Clin Pathol* 2012;12:17. eng.
- 29 Traeger T, Koerner P, Kessler W, et al. Video: Colon Ascendens Stent Peritonitis (CASP) - a Standardized Model for Polymicrobial Abdominal Sepsis: Department of Surgery.

University of Greifswald. (Accessed March 28, 2011, at <http://www.jove.com/Details.stp?ID=2299>).

- 30 Kramer A, Adrian V, Rudolph P, Wurster S, Lippert H. Explantationstest mit Haut und Peritoneum der neonatalen Ratte als Voraussagetest zur Verträglichkeit lokaler Antinfektiva für Wunden und Körperhöhlen. *Der Chirurg* 1998;69:840–5.



# Verdankungen

Dank der engagierten Begleitung durch Beat Roth konnte ich von einer grossen klinischen Erfahrung profitieren und viel über das Vorgehen beim wissenschaftlichen Arbeiten lernen. Ihm gilt besonderer Dank für seine wunderbare, stets tatkräftige und zuverlässige Unterstützung.

Weiterer Dank gilt Prof. Dr. Urban Laffer. Nur weil er vertrauensvoll die Leitung dieser Arbeit übernommen hat, ist es möglich, die Dissertation den Regeln entsprechend einzureichen.

Zusätzlicher Dank gilt:

Dianne Egli-Gany, Msc., für ihr grossherziges Engagement

Prof. Dr. med. Axel Kramer und Dr. med. Stephan Diedrich, Universität Greifswald

Lisa Willenegger, CFA, Master of Physics ETH

Dr. Eveline Eitle, Dipl. Natw. ETH

Ich möchte diese Arbeit meinem Grossvater und wissenschaftlichen Vorbild Prof. Dr. Hans Willenegger widmen. Auf seinen Spuren darf ich immer wieder wunderbare Früchte voller Wissen und Wertschätzung ernten.



# Erklärung

"Ich erkläre hiermit, dass ich diese Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäss aus Quellen entnommen wurden, habe ich als solche kenntlich gemacht. Mir ist bekannt, dass andernfalls der Senat gemäss dem Gesetz über die Universität Bern zum Entzug des auf Grund dieser Arbeit verliehenen Titels berechtigt ist.

Es besteht ein Conflict of interest, da mein Betreuer Dr. med. Beat Roth in beratender Zusammenarbeit mit der Firma B. Braun Medical AG steht, die polyhexanidhaltige Produkte vertreibt."

Bern, 30. Juni 2013

Alice Willenegger