

Anpassung aber keine Resistenz

Auch unter ungünstigsten Laborbedingungen bleibt Octenidin antimikrobiell wirksam

Es vergeht kaum ein Tag, an dem Antibiotika nicht ihren Dienst versagen. Antibiotika-resistente Krankheitserreger breiten sich seit Jahren in Krankenhäusern aus. Schwerwiegende Infektionen können die Folge sein. Die einst scharfen Waffen werden zunehmend stumpf. Die Folge: Therapiemöglichkeiten werden zunehmend eingeschränkt. Angesichts dieser Situation prognostizierte die WHO im Jahre 2014 sogar den Eintritt in eine postantibiotische Ära [1].

Auch Antiseptika stehen immer mal wieder im Verdacht, wie Antibiotika Resistenzen bei Krankheitserregern auszulösen. Bis vor kurzem stellten diese relativ unspezifisch wirkenden, lokalen Antiseptika allerdings noch eine beruhigende Ausnahme dar.

In der Absolutheit kann diese Gewissheit allerdings nicht weiterhin aufrechterhalten werden. So geben für Chlorhexidin, einem der wichtigsten antiseptischen Wirkstoffe weltweit, erste klinisch manifeste Resistenzen Anlass zur Besorgnis [2,3]. Der Anwender fragt zu Recht, ob auch für Octenidindihydrochlorid (Octenidin) mit Resistenzen zu rechnen ist? Octenidin wird hauptsächlich in der Wundversorgung und zur Dekontamination von mit multiresistenten Erregern besiedelten Patienten eingesetzt. Beruhigend ist es, dass, im Gegensatz zu Chlorhexidin, für Octenidin Resistenzen mit Wirksamkeitseinbußen bisher nicht bekannt sind.

Nun hat eine systematische, umfangreiche Studie experimentell gezeigt, dass Octenidin als antimikrobieller Wirkstoff auch unter extremen Laborbedingungen keine Resistenzen verursacht. Testkeime vertrugen zwar am Ende höhere Konzentrationen des Wirkstoffs, die Präparate mit Octenidin blieben aber voll wirksam [4].

Die Forschergruppe setzte klinische Isolate des Gram-negativen Erregers *Pseudomonas aeruginosa* steigenden Konzentrationen (2 mg/l bis 64 mg/l) von Octenidin aus. Bakterien, die in der niedrigen Octenidin-Konzentration wuchsen, wurden alle zwei Tage in die jeweils nächsthöhere, doppelte Konzentration überführt. Auf diese Weise hatten die Stämme langsam und stetig die Möglichkeit, sich an höhere Konzentrationen von Octenidin anzupassen. Die Selektion der Keime erfolgte somit auf Überleben und Wachstum in Anwesenheit von Octenidin. Im Ergebnis kam es bei dieser „Züchtung“ von Keimen auf Resistenz lediglich zu einer Anpassung der Stämme auf 25-50% der Konzentration an Octenidin, die in den getesteten Produkten (z.B. octenisept) enthalten ist. Ergänzende praxisnahe Untersuchungen in Ausgüssen mit einer verdünnten octenidinhaltigen Tensidlösung führten zu wesentlich niedrigeren, tolerierten Octenidin-Konzentrationen. In diesem Versuch mit praxisnahen, d.h. wechselnden Belastungen, waren die Anpassungen zudem nicht von Dauer und verloren sich, wenn Octenidin nicht mehr anwesend war. Die Virulenz der adaptierten Stämme wies generell keinen Unterschied zu den Ausgangsstämmen auf.

Diese unter worst-case Bedingungen durchgeführten Untersuchungen wurden durch weitere Ergebnisse aus anderen Publikationen mit Octenidin bestätigt. Unter ähnlichen Versuchsbedingungen entwickelten Gram-positive MRSA-Isolate bereits in einer älteren Arbeit nur

sehr geringfügige Anpassungen an erhöhte Octenidin-Konzentrationen [5]. Die tolerierten Werte stiegen lediglich von 2 mg/l auf 8 mg/l nach Octenidin-Exposition an. Diese Ergebnisse werden bestätigt durch eine neue Untersuchung mit einer Vielzahl von teils klinischen MRSA-Isolaten aus englischen Krankenhäusern [6]. Dort wiesen 90 % der Stämme, die mit Octenidin im Rahmen einer Sanierung in Kontakt kamen, eine minimale bakterizide Konzentration (MBC₉₀) von 1 mg/l auf. Dies entsprach lediglich einer Verdopplung der Konzentration im Vergleich zu den Referenzstämmen. Eine praktische Relevanz war bei diesen niedrigen Konzentrationen hiermit nicht verbunden.

Diese Ergebnisse konnten auch klinisch bestätigt werden. So veränderten Octenidin-Waschungen auf einer Intensivstation nicht die Empfindlichkeit von MRSA-Stämmen (MHK-Werte < 4 mg/l) vor und nach der Dekontamination von Patienten [7].

Die Autoren der neuen Studie [4] kommen deshalb zu dem Schluss, dass nur eine nicht korrekte Anwendung die Gefahr birgt, dass Stämme sich an Octenidin anpassen können. Eine bestimmungs- und ordnungsgemäße Anwendung stellt somit sicher, dass auch zukünftig der Patient vor Resistenzen gegen Octenidin-Produkte verschont bleibt.

Quellen

- [1] WHO (2014). <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/> (abgerufen am 17.Mai 2018)
- [2] Poovelikunnel T, Gethin G, Humphreys H. Mupirocin resistance: clinical implications and potential alternatives for the eradication of MRSA. *J. Antimicrob. Chemother.* (2015) 70 (10): 2681-2692. doi: 10.1093/jac/dkv169
- [3] Kampf G. Acquired resistance to chlorhexidine – is it time to establish an ‘antiseptic stewardship’ initiative? *J. Hosp. Infect.* 94 (2016) 213-227.
- [4] Shepherd MJ, Moore G et al. *Pseudomonas aeruginosa* adapts to octenidine in the laboratory and a simulated clinical setting, leading to increased tolerance to chlorhexidine and other biocides. *J. Hosp. Infect.* (2018), doi: 10.1016/j.jhin.2018.03.037.
- [5] Al-Doori Z et al. Low-level exposure of MRSA to octenidine dihydrochloride does not select for resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 59 (2007) 1280-2.
- [6] Hardy K, Sunnucks K et al. Increased usage of antiseptics is associated with reduced susceptibility in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *mBio* 9(3) (2018), e00894-18
- [7] Ang B, See T, Poh BF et al. Chlorhexidine and octenidine bathing for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* does not lead to development of resistance. ePoster EV0699, ESCMID Copenhagen 2015. https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=21757 (abgerufen am 18.Mai 2018)