

Bullous skin lesion reaction as an example of an adverse effect of a preparation containing 0.1% octenidine dihydrochloride and 2% phenoxyethanol (Octenisept®)

Reakcja pęcherzowa skóry jako przykład niepożądanego działania preparatu zawierającego 0,1% dichlorowodorku oktenidyny i 2% fenoksyetanolu (Octenisept®)

Agnieszka Hołdrowicz¹, Joanna Narbutt², Cezary Pałczyński³, Izabela Kupryś-Lipińska³, Aleksandra Lesiak²

¹Students' Research Association at the Department of Dermatology, Pediatrics and Oncologic Dermatology, Medical University of Lodz, Poland

²Department of Dermatology, Pediatrics and Oncologic Dermatology, Medical University of Lodz, Poland

³Department of Internal Medicine, Asthma and Allergy, Norbert Barlicki Memorial University Hospital No. 1, Medical University of Lodz, Poland

¹Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

²Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

³Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 im. N. Barlickiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2018, 105, 753–760

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.80845>

ABSTRACT

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
prof. dr hab. n. med.
Aleksandra Lesiak
Klinika Dermatologii,
Dermatologii Dziecięcej
i Onkologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Kniaziewiczza 1/5
91-347 Łódź, Polska
tel.: +48 42 686 79 81
e-mail: lesiak_ola@interia.pl

Introduction. Octenisept® is an antiseptic solution which is intended to be applied on the skin, mucous membranes and wounds.

Objective. To present a case study of a bullous skin lesions, which occurred in a 4-year-old girl after Octenisept® application, and to highlight various possible side effects of this preparation.

Case report. In a 4-year-old girl Octenisept® was applied preventively three times at intervals of 12 hours on an epidermal abrasion. Erythema and hydropic papules emerged 6–8 hours after application and were followed by vesicles and bullae 8 hours later. In spite of the topical treatment with glucocorticoids and an antibiotic, the lesions persisted for several weeks.

Conclusions. Taking into consideration the wide usage of Octenisept® in many fields of medicine, there is a need to conduct further research on the allergic potential and toxicity of this product.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Octenisept® jest środkiem antyseptycznym przeznaczonym do stosowania na powierzchnię skóry, błon śluzowych i ran.

Cel pracy. Przedstawienie przypadku reakcji pęcherzowej skóry u 4-letniej dziewczynki, która wystąpiła po aplikacji Octeniseptu® na otarty naskórek, oraz zwrócenie uwagi na możliwe działania niepożądane tego preparatu.

Opis przypadku. U 4-letniej dziewczynki zastosowano profilaktycznie Octenisept®, spryskując otarcie naskórka 3-krotnie co 12 godzin. Zmiany skórne w postaci rumienia i grudek obrzękowych pojawiły się po 6–8

godzinach od aplikacji preparatu, natomiast po 16 godzinach u dziecka stwierdzono również obecność pęcherzyków i pęcherzy. Zmiany ustępowały powoli, pomimo leczenia miejscowego glikokortykosteroidami i antybiotykiem.

Wnioski. Ze względu na szerokie zastosowanie Octeniseptu® w wielu dziedzinach medycyny potrzebne są dalsze badania dotyczące toksyczności i potencjału alergizującego tego preparatu.

Key words: adverse effects, Octenisept®, bullous skin lesion reaction.

Słowa kluczowe: działania niepożądane, Octenisept®, reakcja pęcherzowa skóry.

INTRODUCTION

Octenisept® (Schülke & Mayr GmbH) is a preparation with bactericidal, virucidal and fungicidal properties consisting of two active substances – octenidine dihydrochloride (concentration 0.1%) and 2-phenoxyethanol (concentration 2%). It is recommended to be applied on skin, mucous membranes and wounds [1]. Antibacterial activity of this antiseptic encompasses Gram-positive and Gram-negative bacteria, including atypical bacteria and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [1–4]. Moreover, it has been proved that Octenisept® inactivates enveloped viruses, that are represented inter alia by herpes simplex virus and hepatitis B virus [5] and has protozoicidal properties against *Trichomonas vaginalis* [6]. On the other hand, the aforementioned preparation shows no sporicidal activity [5]. The high effectiveness and relatively favorable safety profile of this preparation have been verified in topical treatment of various infections, such as bacterial vaginosis in pregnant patients, inflammatory acne and nail infections [7–10]. Undoubtedly a major advantage of Octenisept® is its relatively fast onset of effect that follows 60 seconds after application and lasts up to 60 minutes [1]. Long-lasting antiseptic action is a consequence of the lack of absorption of octenidine dihydrochloride from the surface of the skin, mucous membranes and wounds. In addition, the abovementioned chemical compound is a cation-active substance, which implies its tight adhesion to the negatively charged surface of the cells, thereby prolonging the duration of action [6, 11]. By contrast, 2-phenoxyethanol is absorbed and afterwards metabolized in the liver to 2-phenoxyacetic acid and excreted in this form by the kidneys [11, 12]. An important factor leading to a higher absorption of 2-phenoxyethanol is an occlusion patch, which prevents volatilization of this compound from the skin surface. Absorption of this substance and its generalized distribution is not a desirable phenomenon

WPROWADZENIE

Octenisept® jest preparatem o właściwościach bakteriobójczych, wirusobójczych i grzybobójczych zawierającym dwie substancje czynne: dichlorowodorek oktenidyny (w stężeniu 0,1%) i 2-fenoksyetanol (w stężeniu 2%). Rekomendowany jest do stosowania na powierzchnię skóry, błon śluzowych i ran [1]. Działanie przeciwbakteryjne przejawia w stosunku do bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich, w tym bakterii atypowych oraz gronkowca złocistego opornego na metycylinę (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA) [1–4]. Wykazano także, że preparat inaktywuje wirusy otoczkowe, których przedstawicielami są m.in. wirus opryszczki pospolitej i wirus zapalenia wątroby typu B [5], oraz ma działanie pierwotniakobójcze w stosunku do *Trichomonas vaginalis* [6]. Omawiany środek antyseptyczny jest pozbawiony właściwości zarodnikobójczych [5]. Jego skuteczność i bezpieczeństwo udowodniono w przypadku leczenia miejscowego wielu zakażeń, takich jak bakteryjne zapalenie pochwy u kobiet w ciąży, zakażenie paznokci czy trądzik [7–10]. Niewątpliwą zaletą Octeniseptu® jest jego szybki początek działania, które rozpoczyna się po 60 sekundach od aplikacji i utrzymuje się do 60 minut [1]. Długi czas działania preparatu wynika z braku absorpcji dichlorowodorku oktenidyny z powierzchni skóry, błon śluzowych i ran. Ponadto ten związek chemiczny jest substancją kationowo czynną, co implikuje jego ściśle przyleganie do ujemnie naładowanej powierzchni komórek i wydłuża czas działania [6, 11]. Wchłanianiu ulega natomiast 2-fenoksyetanol, który jest następnie metabolizowany w wątrobie do kwasu 2-fenoksyoctowego i wydalany w tej postaci przez nerki [11, 12]. Czynnikiem istotnie zwiększającym absorpcję 2-fenoksyetanolu jest opatrunek okluzyjny, który zapobiega odparowywaniu związku z powierzchni skóry. Wchłanianie tej substancji i jej uogólniona dystrybucja nie jest zjawiskiem pożądanym ze względu na

due to its possible toxic activity [13]. The treatment mechanism of octenidine dihydrochloride is based on the interaction of this substance with lipid cell membranes and it also destabilizes pathogens cell walls, which increases the phagocytic activity of the neutrophils [5]. What is more, the substance is capable of destroying and preventing production of biofilm [14, 15]. In contrast, 2-phenoxyethanol enhances the permeabilization of bacteria cell membrane for potassium ions, interferes with the proton gradient of bacteria, suppresses the synthesis of DNA and RNA, decreases the activity of malate dehydrogenase and reduces production of ATP [16]. Taking into consideration the wide range of antimicrobial activity and no observed increase in the microorganism resistance to the preparation [17], Octenisept® is successfully used in various fields of medicine both in children and adult patients. However, in source literature there can be found case studies presenting side effects of this antiseptic and research indicating possible cytotoxicity of Octenisept® against human cells.

OBJECTIVE

The main aim of the study is to highlight the problem of possible adverse reactions of a currently widely used antiseptic named Octenisept® and to present a case study of a bullous skin lesion reaction that occurred in a 4-year-old girl after applying this preparation on the skin.

CASE REPORT

In a four-year-old girl the epidermal abrasion located in a posterior brachial region was sprayed three times with Octenisept® at intervals of 12 hours. Erythema and hydropic papules occurred on the child's skin 6 to 8 hours after antiseptic application and after 16 hours, on the original place of papules, followed by vesicles and afterwards bullae. Skin lesions covered the posterior brachial region, olecranal region, anterior antebrachial region and lateral area of the chest with distribution of lesions which corresponded to the area of skin exposed to the aerosol. In spite of the topical treatment with glucocorticosteroids and antibiotic the lesions persisted for several weeks and subsided resulting in hyperpigmentations, which disappeared a few months after the exposure. After approximately 2 months, as a consequence of a renewed coincidental exposure to Octenisept®, on the skin there occurred similar hydropic papules, erythema and blisters, which remitted relatively slowly despite the repeat usage of the aforementioned topical treatment. Patch tests with Octenisept® and its ingredients in the described case were not performed due to an obvious causal connection which could result

potencjalne właściwości toksyczne [13]. Mechanizm działania leczniczego dichlorowodoru oktenidyny polega na interakcji z lipidami błon komórkowych oraz destabilizacji ścian patogenów, co zwiększa aktywność fagocytarną neutrofilów [5]. Substancja ta ma również zdolność niszczenia i zapobiega powstawaniu biofilmu [14, 15]. Działanie 2-fenoksyetanolu polega natomiast m.in. na zwiększaniu przepuszczalności błony komórkowej bakterii dla jonów potasu, zaburzeniu jej gradientu protonowego, hamowaniu syntezy DNA i RNA, zmniejszeniu aktywności dehydrogenazy jabłczanowej oraz redukcji produkcji ATP [16]. Ze względu na szerokie spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego oraz brak narastania oporności mikroorganizmów [17] Octenisept® jest z powodzeniem wykorzystywany w wielu dziedzinach medycyny, zarówno u dzieci, jak i u osób dorosłych. W piśmiennictwie można jednak znaleźć opisy przypadków działań niepożądanych oraz badania, których wyniki wskazują na możliwe działanie cytotoksyczne Octeniseptu® w stosunku do komórek ludzkich.

CEL PRACY

Celem pracy było zwrócenie uwagi na działania niepożądane powszechnie stosowanego środka antyseptycznego, jakim jest Octenisept®, na przykładzie przypadku reakcji pęcherzowej skóry, która wystąpiła u 4-letniej dziewczynki po zastosowaniu tego preparatu.

OPIS PRZYPADKU

Otarcie naskórka umiejscowione na przyśrodkowej powierzchni ramienia u 4-letniej dziewczynki spryskano trzykrotnie Octeniseptem® w odstępach 12-godzinnych. Rumień i grudki obrzękowe wystąpiły u dziecka po 6–8 godzinach od zastosowania preparatu, natomiast po 16 godzinach w miejscu, gdzie pierwotnie były grudki, zaczęły się pojawiać pęcherzyki, a następnie pęcherze. Zmiany skórne obejmowały proksymalną część kończyny górnej, wyprostną powierzchnię stawu łokciowego i przedramienia oraz boczną powierzchnię klatki piersiowej, rozmieszczenie wykwitów odpowiadało ekspozycji skóry na aerosol. Pomimo zastosowanego leczenia miejscowego glikokortykosteroidami i antybiotykami zmiany utrzymywały się przez kilka tygodni i ustępowały z pozostawieniem przebarwień, które zniknęły po kilku miesiącach od zdarzenia. Po ok. 2 miesiącach, wskutek przypadkowej jednokrotnej ekspozycji na Octenisept®, u dziewczynki ponownie stwierdzono grudki obrzękowe, rumień i pęcherze, które ustępowały powoli pomimo zastosowania po raz kolejny powyższego leczenia miejscowego.

in a potential hazard to the child. Important information in the medical history of the child that should be also mentioned includes prematurity, contact hypersensitivity to cosmetics, also to dermocosmetics for children with atopic dermatitis, allergy to yellow and orange coloring agents (used for overprints on disposable diapers) in infancy, cow's milk protein allergy manifesting in constipation and hen's egg allergy manifesting in urticaria. Moreover, in the family history there were noted contact hypersensitivity to cosmetics in the sister, mother and grandmother of the child's mother and contact hypersensitivity to metal in the mother and father of the child confirmed by patch tests (fig. 1).

DISCUSSION

It is widely known that Octenisept® is an antiseptic characterized by a favorable safety profile and low allergenic potential. However, it has been proved several times in *in vitro* conditions that this preparation can be significantly cytotoxic to various skin cells and subcutaneous tissue cells. In the research conducted by Kim *et al.* 5 different types of antiseptics widely used in treating wounds were tested. The impact of these preparations on viability, proliferation or differentiation of adipose-derived stem cells was examined. It has been verified that the discussed preparation is distinguished by the highest cytotoxicity among all examined antiseptics and leads to the death of all stem cells exposed to its action, mainly by means of necrosis, just after 5-minute incubation of a sample in a 2.5% aqueous solution of the original

W opisanym przypadku nie przeprowadzono testów płatkowych z Octeniseptem® i jego składnikami ze względu na potencjalne niebezpieczeństwo dla dziecka przy oczywistym związku przyczynowo-skutkowym. Istotnymi danymi z wywiadu dziewczynki są wcześniactwo, kontaktowe reakcje nadwrażliwości na kosmetyki, w tym dermokosmetyki dla dzieci z atopowym zapaleniem skóry, uczulenie na żółty i pomarańczowy barwnik stosowany w nadrukach na pieluchach jednorazowych w okresie niemowlęctwa, alergia pokarmowa na białko mleka krowiego – postać zaparciowa – oraz alergia na białko jaja kurzego – postać pokrzywkowa, a także dodatni wywiad kontaktowych reakcji nadwrażliwości na kosmetyki u siostry, matki i babci od strony matki oraz kontaktowej nadwrażliwości na metale u matki i ojca dziecka, potwierdzonej testami płatkowymi (ryc. 1).

OMÓWIENIE

Obecnie uważa się, że Octenisept® charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i niskim potencjałem alergizującym. Kilkakrotnie wykazano jednak jego znaczną cytotoksyczność w stosunku do różnych komórek skóry i tkanki podskórnej w badaniach *in vitro*. W badaniu przeprowadzonym przez Kima i wsp. poddano ocenie 5 różnych środków antyseptycznych powszechnie stosowanych w leczeniu ran. Analizowano wpływ tych preparatów na żywotność oraz zdolność do proliferacji i różnicowania komórek macierzystych pochodzących z tkanki tłuszczowej. Udowodniono, że preparat cechuje się największą cytotoksycznością spośród kilku przebadanych sub-

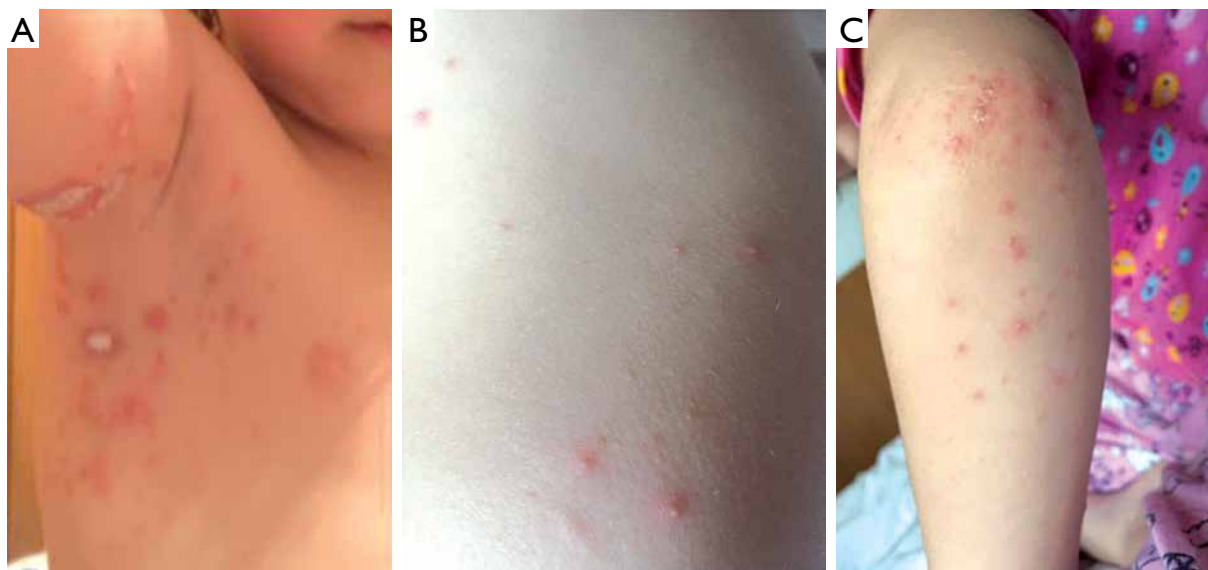


Figure 1. A–C – Skin lesions in the form of blisters and hydropic papulae which occurred in a four year old girl after Octenisept® application

Rycina 1. A–C – Zmiany skórne w postaci pęcherzy i grudek obrzękowych, które wystąpiły u 4-letniej dziewczynki po zastosowaniu Octeniseptu®

preparation. In the case of the rest of the products such dilution of the substance led to no significant decline in viability of the cells. What is more, Octenisept® decreased the ability of the adipose-derived stem cells to proliferate by over 70% and ability to differentiate by nearly 80% [18]. In the other research the influence of various antiseptic preparations widely used and recommended in treating burn wounds was examined on human dermal fibroblasts dissected from the skin and murine fibroblasts (3T3 cells). Cells were incubated with respective preparations in their commercial concentration for 24 hours and after that the number of cells still adhering to the surface of the culture after exposure was counted. The obtained results were then compared with control samples in the form of culture of fibroblasts that was not subjected to any of the preparations. It has been proved that Octenisept® belongs to the group of semi-toxic preparations, which means that the number of live cells after exposure to the solution was within the range of 20% to 70% in regard to the number of live cells obtained from control samples. Simultaneously, human dermal fibroblasts were verified to be more sensitive to Octenisept® than murine fibroblasts [19]. High cytotoxicity of Octenisept® was proved regarding human keratinocytes. In the research conducted by Hirsch *et al.* Octenisept® was characterized by high cell toxicity, not only to human keratinocytes, but also dermal fibroblasts dissected from the skin in 12.5% and 10% aqueous solution of the original preparation respectively. It has also been proved that Octenisept® is characterized by its high cell proliferation suppressing activity, and absolute suppression of HaCaT (immortal human keratinocyte cell line) cell proliferation was observed already in a 4% solution of the original preparation [20]. Despite being an antiseptic with one of the highest levels of cytotoxicity among all examined solutions, Octenisept® can be distinguished by the highest value of biocompatibility index, exceeding 1.00 for both tested species of bacteria (*Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*). This index is defined as the mean concentration of substance leading to the damage of 50% of murine fibroblasts (L929 cells) divided by the so called \log_{10} reduction factor (the difference between \log_{10} of the number of live cells in the inoculum before the contact with antiseptic and \log_{10} of the number of live cells in the inoculum after exposure to the antiseptic). A value of the BI index exceeding 1.00 indicates higher antibacterial efficiency of the antiseptic compared with its cytotoxicity. Moreover, research proved higher activity of Octenisept® regarding *S. aureus* rather than *E. coli* [21]. Marquardt *et al.* examined the vascular irritation potential of various used antiseptics. For this purpose a hen's egg test on the chorioallantoic membrane (HET-CAM) was performed, which

stancji i powoduje obumieranie wszystkich ekspozowanych na antyseptyk komórek macierzystych, głównie poprzez nekrozę, już po 5-minutowej ich inkubacji w 2,5-procentowym roztworze oryginalnego preparatu. Pozostałe badane produkty w takim stężeniu nie spowodowały istotnego zmniejszenia żywotności komórek. Ponadto Octenisept® zredukował o ponad 70% zdolność komórek macierzystych do proliferacji oraz o prawie 80% do różnicowania się [18]. W innym badaniu oceniono wpływ kilkunastu środków antyseptycznych rekomendowanych i powszechnie stosowanych do pielęgnacji ran poparzeniowych na ludzkie fibroblasty izolowane ze skóry i mysie fibroblasty (komórki linii 3T3). Komórki inkubowano z poszczególnymi preparatami w stężeniach dostępnych komercyjnie przez 24 godziny, a następnie zliczano te, które po zakończeniu ekspozycji nadal przylegały do powierzchni hodowli. Uzyskane wyniki porównano z próbą kontrolną w postaci hodowli fibroblastów niepoddanych działaniu żadnego produktu. Wykazano, że Octenisept® należy do grupy preparatów średnio toksycznych – liczba żywych komórek po zakończeniu ekspozycji wynosiła 20–70% wartości odnotowanej w próbie kontrolnej. Jednocześnie fibroblasty ludzkie okazały się bardziej wrażliwe na działanie Octeniseptu® niż fibroblasty mysie [19]. Dużą cytotoxycznosc preparatu stwierdzono natomiast w stosunku do keratynocytów. W badaniu przeprowadzonym przez Hirscha i wsp. Octenisept® cechował się silną toksycznością zarówno w stosunku do ludzkich keratynocytów, jak i fibroblastów izolowanych ze skóry, odpowiednio w rozcieńczeniu do 12,5% i 10% oryginalnego produktu. Dodatkowo stwierdzono, że Octenisept® ma silne działanie hamujące proliferację komórek, a przy ekspozycji na 4-procentowy roztwór oryginalnego preparatu zaobserwowano całkowite zahamowanie proliferacji linii HaCaT (unieśmiertelnionej linii komórkowej ludzkich keratynocytów) [20]. Pomimo jednej z największych cytotoxycznosci spośród środków antyseptycznych Octenisept® charakteryzuje się jednocześnie największą wartością wskaźnika BI (*biocompatibility index*), przekraczającą 1 dla obu przebadanych gatunków bakterii (*Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*). Wskaźnik ten jest ilorazem stężenia powodującego uszkodzenie 50% fibroblastów mysich (linia komórkowa L929) oraz wskaźnika redukcji (*log₁₀-reduction factor* – wartość tego wskaźnika odpowiada różnicy między \log_{10} z liczby żywych komórek w materiale inokulacyjnym przed ekspozycją na antyseptyk i \log_{10} z liczby żywych komórek w inokulum po kontakcie z antyseptykiem). Wartość BI przekraczająca 1 odpowiada większej skuteczności przeciwbakteryjnej preparatu w porównaniu z jego toksycznością komórkową. Ponadto wykazano większą aktywność Octeniseptu® w stosunku do *S. aureus*

consists of applying on the chorioallantoic surface respective substances and evaluating afterwards the state of membrane and its vessels with a stereomicroscope. In the quoted research Octenisept® was classified in the group of substances causing severe irritation [22]. In spite of many studies suggesting high cell toxicity of Octenisept® (all providing *in vitro* conditions) in a randomized, double-blind controlled study conducted on a group of 126 patients suffering from chronic venous ulcers on lower limbs below the knee joint, a relatively high safety profile of the antiseptic was clinically verified. There is a clear disparity between the research results conducted under *in vivo* and *in vitro* conditions, which may result from the fact that octenidine dihydrochloride forms firm complexes with cell membranes, which in turn decreases the toxic properties of this substance and at the same time does not affect its microbial activity [23]. Research conducted on animals has proved that another important characteristic of Octenisept® is a lack of mutagenic and teratogenic activity, no photoallergic potential and low topical irritant and allergic potential [1]. However, Calow *et al.* during their studies observed contact dermatitis occurring in 4.4% of a group of 251 patients suffering from chronic venous ulcers who were subjected to treatment with Octenisept® for a duration of 2 to 8 weeks every time the dressing of their wound was changed. In the group of patients in which occurred lesions with signs of contact dermatitis patch tests were performed consisting of all respective substances constituting Octenisept® and a diluted and undiluted form of Octenisept®. Among all examined patients a crescendo or plateau reaction type was observed after exposure to the undiluted antiseptic and only in one case after exposure to 2-phenoxyethanol. On the other hand, octenidine dihydrochloride triggered no skin changes. The largest number of patients reacted to one of the excipients called cocamidopropyl betaine (CAPB). It cannot be unequivocally eliminated that it was not an effect of irritant potential of both phenoxyethanol and CAPB, because both substances are characterized by allergic as well as topical irritant potential. Nevertheless, the possibility of contact sensitization occurrence after exposure to both of the abovementioned substances should be excluded before enabling treatment with Octenisept® [24]. Performing patch tests in the present case that might confirm hypersensitivity to the antiseptic or one of its ingredients was abandoned for the sake of safety of the child and a clear causal connection was proved by accidental renewed exposure to the preparation. It should also be mentioned that a possible serious adverse effect of Octenisept® resulting from inappropriate usage of this preparation is interstitial edema with necrosis and aseptic inflammation occurring after irrigation of the wounds with

niż *E. coli* [21]. Marquardt i wsp. również oceniali właściwości drażniące różnych preparatów antyseptycznych. W tym celu przeprowadzili test błony omocznioowo-kosmówkowej zarodka kurzego (HET-CAM), który polega na stosowaniu poszczególnych substancji na powierzchnię *chorioallantois*, a następnie ocenie błony i jej naczyń za pomocą stereomikroskopu. W przytoczonym badaniu Octenisept® zaliczono do grupy antyseptyków, które powodują najsilniejsze podrażnienia [22]. Pomimo licznych badań wykonanych w warunkach *in vitro* sugerujących wysoką toksyczność komórkową Octenisept®, w badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, do którego włączono 126 pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami żyłakowatymi zlokalizowanymi na kończynach dolnych poniżej stawu kolanowego, udowodniono wysokie bezpieczeństwo kliniczne preparatu. Rozbieżność między wynikami tych badań może wynikać z tworzenia przez dichlorowodorek oktenidyny stabilnych kompleksów z powierzchnią błony komórkowej, co zmniejsza właściwości toksyczne tej substancji, nie wpływając jednocześnie na jej działanie przeciwdrobnoustrojowe [23]. Ponadto w badaniach na zwierzętach wykazano, że Octenisept® charakteryzuje się również brakiem działania mutagennego, teratogennego, fotoalergizującego oraz niskim potencjałem alergizującym i miejscowo drażniącym [1]. Calow i wsp. zaobserwowali jednak kontaktowe zapalenie skóry u 4,4% spośród 251 pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami, u których stosowano preparat podczas każdej zmiany opatrunku przez 2–8 tygodni. U chorych ze zmianami sugerującymi kontaktowe zapalenie skóry przeprowadzono testy płatkowe, w których uwzględniono poszczególne składniki środka antyseptycznego oraz postać rozcieńczoną i nierozcieńczoną Octenisept®. U wszystkich przebadanych pacjentów wystąpiła reakcja typu *crescendo* lub *plateau* po ekspozycji na nierozcieńczony produkt, a tylko w jednym przypadku po ekspozycji na 2-fenoksyetanol. Nie stwierdzono natomiast żadnych zmian skórnych w odpowiedzi na działanie dichlorowodoru oktenidyny. Stosunkowo największa liczba pacjentów zareagowała na jedną z substancji pomocniczych – kokamidopropylbetainę (CAPB). Nie można jednak jednoznacznie stwierdzić, że obserwowane zmiany skórne nie były wynikiem działania drażniącego fenoksyetanolu i CAPB, gdyż obie substancje charakteryzują się potencjałem zarówno alergizującym, jak i miejscowo drażniącym. Mimo to możliwość wystąpienia nadwrażliwości kontaktowej na oba wyżej wymienione związki powinna zostać wykluczona przed włączeniem Octenisept® do leczenia [24]. W przedstawionym przypadku zaniechano przeprowadzenia u dziewczynki testów płatkowych, które mogłyby potwierdzić obecność nadwrażliwości immunologicznej na antyseptyk

poor drainage. The aforementioned changes have a tendency to long-lasting persistence and may lead to permanent complications mainly in the form of contractures. In addition, debridement and antibiotic therapy in the case of such changes are low-effective treatment methods [25–27]. Moreover, Octenisept® should not be used in the case of peritoneal lavage, because there is a risk of occurrence of chemical inflammation of this serous membrane [28].

CONCLUSIONS

In spite of the relatively favorable safety profile of Octenisept® and low allergic potential, it ought to be borne in mind that there is still a possibility of occurrence of side effects, including hypersensitivity reaction and toxic reactions, which is important in view of Octenisept®'s wide usage in many fields of medicine both in children and adult patients. The risk group includes neonates, patients with deep penetrating wounds, children with an epidermal barrier defect and patients with medical history including contact hypersensitivity to chemical compounds or a positive family history of such hypersensitivity. It should be emphasized that there is an urgent need to conduct further research into the allergic potential and toxicity of Octenisept® and to aggregate the data of its adverse effects.

ACKNOWLEDGMENTS

The study was funded by the Medical University of Lodz, project no. 503/5-064-01/503-01.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

lub jeden z jego składników ze względu na bezpieczeństwo dziecka i wyraźny związek przyczynowo-skutkowy potwierdzony po przypadkowej reekspozycji na preparat. Należy zauważyć, że możliwym poważnym działaniem niepożądanym Octeniseptu®, które wynika z nieprawidłowego użycia tego preparatu, jest obrzęk śródmiąższowy tkanek z martwicą i jałowym zapaleniem występujący po irygacji ran z niewystarczającym drenażem. Zmiany te mają tendencję do długotrwałego utrzymywania się i mogą prowadzić do trwałych powikłań, głównie w postaci przykurczów, a leczenie chirurgiczne i antybiotykoterapia są mało skuteczne w ich przypadku [25–27]. Ponadto Octenisept® nie powinien być stosowany do płukania jamy otrzewnej, gdyż istnieje ryzyko indukcji zapalenia chemicznego tej błony surowiczej [28].

WNIOSKI

Pomimo stosunkowo dobrego profilu bezpieczeństwa Octeniseptu® i niskiego potencjału alergizującego trzeba pamiętać o możliwości wystąpienia działań niepożądanych, w tym reakcji nadwrażliwości oraz reakcji toksycznych, co jest szczególnie istotne ze względu na powszechne stosowanie tego preparatu w wielu dziedzinach medycyny, zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Do grupy ryzyka należy zaliczyć noworodki, dzieci z zaburzeniami budowy naskórka i wywiadem reakcji nadwrażliwości kontaktowych na związki chemiczne, z pozytywnym wywiadem rodzinnym takich nadwrażliwości oraz z głębokimi, drążącymi ranami. Należy podkreślić, że potrzebne są dalsze badania dotyczące toksyczności i potencjału alergizującego Octeniseptu® oraz agregacji danych dotyczących jego działań niepożądanych.

PODZIĘKOWANIA

Praca finansowana z funduszu prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503/5-064-01/503-01.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References Piśmiennictwo

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego http://chpl.com.pl/data_files/2012-09-21_ChPLOctenisept1.pdf
2. Tylewska-Wierzbanowska S., Rogulska U., Lewandowska G., Chmielewski T.: Bactericidal activity of octenidine to various genospecies of *Borrelia burgdorferi*, sensu lato spirochetes in vitro and in vivo. *Pol J Microbiol* 2017, 66, 259-263.
3. Pichler G., Pux C., Babeluk R., Hermann B., Stoiser E., De Campo A., et al.: MRSA prevalence rates detected in a tertiary care hospital in Austria and successful treatment of MRSA positive patients applying a decontamination regime with octenidine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018, 37, 21-27.
4. Alvarez-Marin R., Aires-de-Sousa M., Nordmann P., Kieffer N., Poirel L.: Antimicrobial activity of octenidine against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017, 36, 2379-2383.

5. Hübner N.O., Siebert J., Kramer A.: Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol* 2010, 23, 244-258.
6. Müller G., Langer J., Siebert J., Kramer A.: Residual antimicrobial effect of chlorhexidine digluconate and octenidine dihydrochloride on reconstructed human epidermis. *Skin Pharmacol Physiol* 2014, 27, 1-8.
7. Briese V., Neumann G., Waldschläger J., May T.W., Siebert J., Gerber B.: Efficacy and tolerability of a local acting antiseptic agent in the treatment of vaginal dysbiosis during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2011, 283, 585-590.
8. Novakov Mikic A., Budakov D.: Comparison of local metronidazole and a local antiseptic in the treatment of bacterial vaginosis. *Arch Gynecol Obstet* 2010, 282, 43-47.
9. Rigopoulos D., Rallis E., Gregoriou S., Larios G., Belyayeva Y., Gkouvi K., et al.: Treatment of pseudomonas nail infections with 0.1% octenidine dihydrochloride solution. *Dermatology* 2009, 218, 67-68.
10. Mayr-Kanhäuser S., Kränke B., Aberer W.: Efficacy of octenidine dihydrochloride and 2-phenoxyethanol in the topical treatment of inflammatory acne. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2008, 17, 139-143.
11. Stahl J., Braun M., Siebert J., Kietzmann M.: The effect of a combination of 0.1% octenidine dihydrochloride and 2% 2-phenoxyethanol (octenisept) on wound healing in pigs in vivo and its in vitro percutaneous permeation through intact and barrier disrupted porcine skin. *Int Wound J* 2010, 7, 62-69.
12. Bühner C., Bahr S., Siebert J., Wettstein R., Geffers C., Obladen M.: Use of 2% 2-phenoxyethanol and 0.1% octenidine as antiseptic in premature newborn infants of 23-26 weeks gestation. *J Hosp Infect* 2002, 51, 305-307.
13. Scognamiglio J., Jones L., Letizia C.S., Api A.M.: Fragrance material review on 2-phenoxyethanol. *Food Chem Toxicol* 2012, 50 Suppl. 2, 244-255.
14. Amalaradjou M.A., Norris C.E., Venkitanarayanan K.: Effect of octenidine hydrochloride on planktonic cells and biofilms of *Listeria monocytogenes*. *Appl Environ Microbiol* 2009, 75, 4089-4092.
15. Percival S.L., Finnegan S., Donelli G., Vuotto C., Rimmer S., Lipsky B.A.: Antiseptics for treating infected wounds: efficacy on biofilms and effect of pH. *Crit Rev Microbiol* 2016, 42, 293-309.
16. Langsrud S., Steinhauer K., Lüthje S., Weber K., Goroncy-Bermes P., Holck A.L.: Ethylhexylglycerin impairs membrane integrity and enhances the lethal effect of phenoxyethanol. *PLoS One* 2016, 11, e0165228.
17. Al-Doori Z., Goroncy-Bermes P., Gemmell C.G., Morrison D.: Low-level exposure of MRSA to octenidine dihydrochloride does not select for resistance. *Antimicrob Chemother* 2007, 59, 1280-1281.
18. Kim B.S., Ott V., Boecker A.H., Stromps J.P., Paul N.E., Alharbi Z., et al.: The effect of antiseptics on adipose-derived stem cells. *Plast Reconstr Surg* 2017, 139, 625-637.
19. Hajska M., Dragúňová J., Koller J.: Cytotoxicity testing of burn wound dressings: first results. *Cell Tissue Bank* 2017, 18, 143-151.
20. Hirsch T., Koerber A., Jacobsen F., Dissemond J., Steinau H.U., Gatermann S., et al.: Evaluation of toxic side effects of clinically used skin antiseptics in vitro. *J Surg Res* 2010, 164, 344-350.
21. Müller G., Kramer A.: Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2008, 61, 1281-1287.
22. Marquardt C., Matuschek E., Bölke E., Gerber P.A., Peiper M., Seydlitz-Kurzbach J.V., et al.: Evaluation of the tissue toxicity of antiseptics by the hen's egg test on the chorioallantoic membrane (HETCAM). *Eur J Med Res* 2010, 15, 204-209.
23. Vanscheidt W., Harding K., Téot L., Siebert J.: Effectiveness and tissue compatibility of a 12-week treatment of chronic venous leg ulcers with an octenidine based antiseptic: a randomized, double-blind controlled study. *Int Wound J* 2012, 9, 316-323.
24. Calow T., Oberle K., Bruckner-Tuderman L., Jakob T., Schumann H.: Contact dermatitis due to use of Octenisept® in wound care. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009, 7, 759-765.
25. Hülsemann W., Habenicht R.: Severe side effects after Octenisept irrigation of penetrating wounds in children. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2009, 41, 277-282.
26. Schupp C.J., Holland-Cunz S.: Persistent subcutaneous oedema and aseptic fatty tissue necrosis after using Octenisept. *Eur J Pediatr Surg* 2009, 19, 179-183.
27. Franz T., Vögelin E.: Aseptic tissue necrosis and chronic inflammation after irrigation of penetrating hand wounds using Octenisept®. *J Hand Surg Eur* 2012, 37, 61-64.
28. Hupuczi P., Papp Z.: Postoperative ascites associated with intraperitoneal antiseptic lavage. *Obstet Gynecol* 2005, 105, 1267-1268.

Received: 11.03.2018

Accepted: 19.10.2018

Otrzymano: 11.03.2018 r.

Zaakceptowano: 19.10.2018 r.

How to cite this article

Holdrowicz A., Narbutt J., Palczyński C., Kupryś-Lipińska I., Lesiak A.: Bullous skin lesion reaction as an example of an adverse effect of a preparation containing 0.1% octenidine dihydrochloride and 2% phenoxyethanol (Octenisept®). *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018, 105, 753-760. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.80845>.