

Kritische Analyse antibakterieller Beschichtungen zur Infektionsprävention

Univ.-Prof. Dr. Ojan Assadian

**Österreichische Gesellschaft für Krankenhaushygiene (ÖGKH)
Univ.-Klinik für Krankenhaushygiene und Infektionskontrolle
Medizinische Universität Wien**

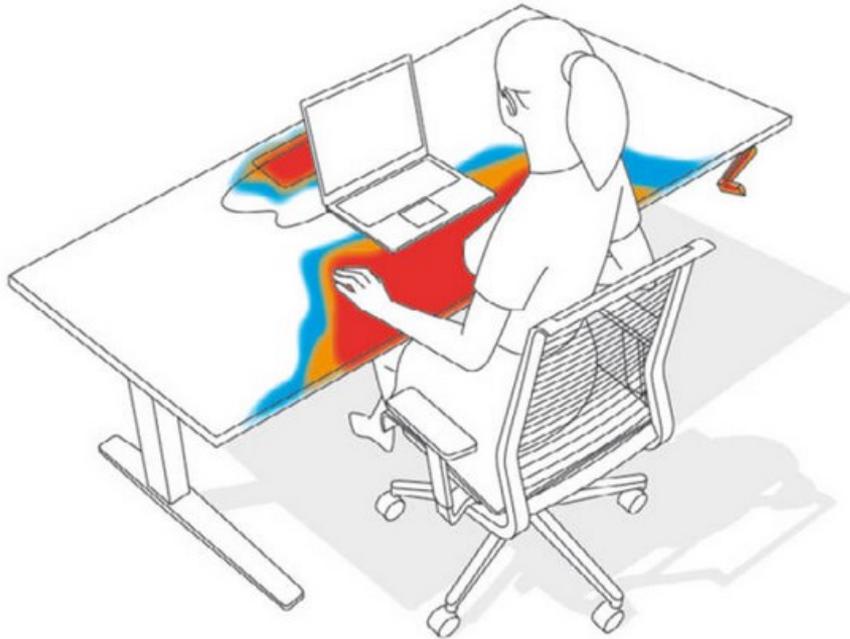
In letzten 10 Jahren deutlich zunehmendes Angebot an antimikrobiellen Oberflächen ...

Antimikrobielle Materialien

Keime sind überall und Teil unseres Alltags. Auch bekannt als Mikroben, Bakterien, Bazillen und mittlerweile gar als „Super-Erreger“ sind verschiedene Arten von Mikroorganismen unsere ständigen Begleiter. Ob nun um uns, auf uns oder in uns, sie sind allgegenwärtig. Viele von ihnen sorgen für unsere Gesundheit und unser Wohlbefinden, andere stellen eine Bedrohung für eben diese dar.



Häufige Begründung:

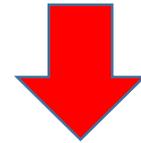


80% aller Infektionskrankheiten können durch Berührung übertragen werden.

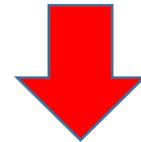
Die am häufigsten berührten Oberflächen verfügen über antimikrobielle Oberflächen, werden 99% der Bakterien abgetötet.

Quelle: Nanobiomatters

Mikroorganismen auf Oberflächen werden abgetötet

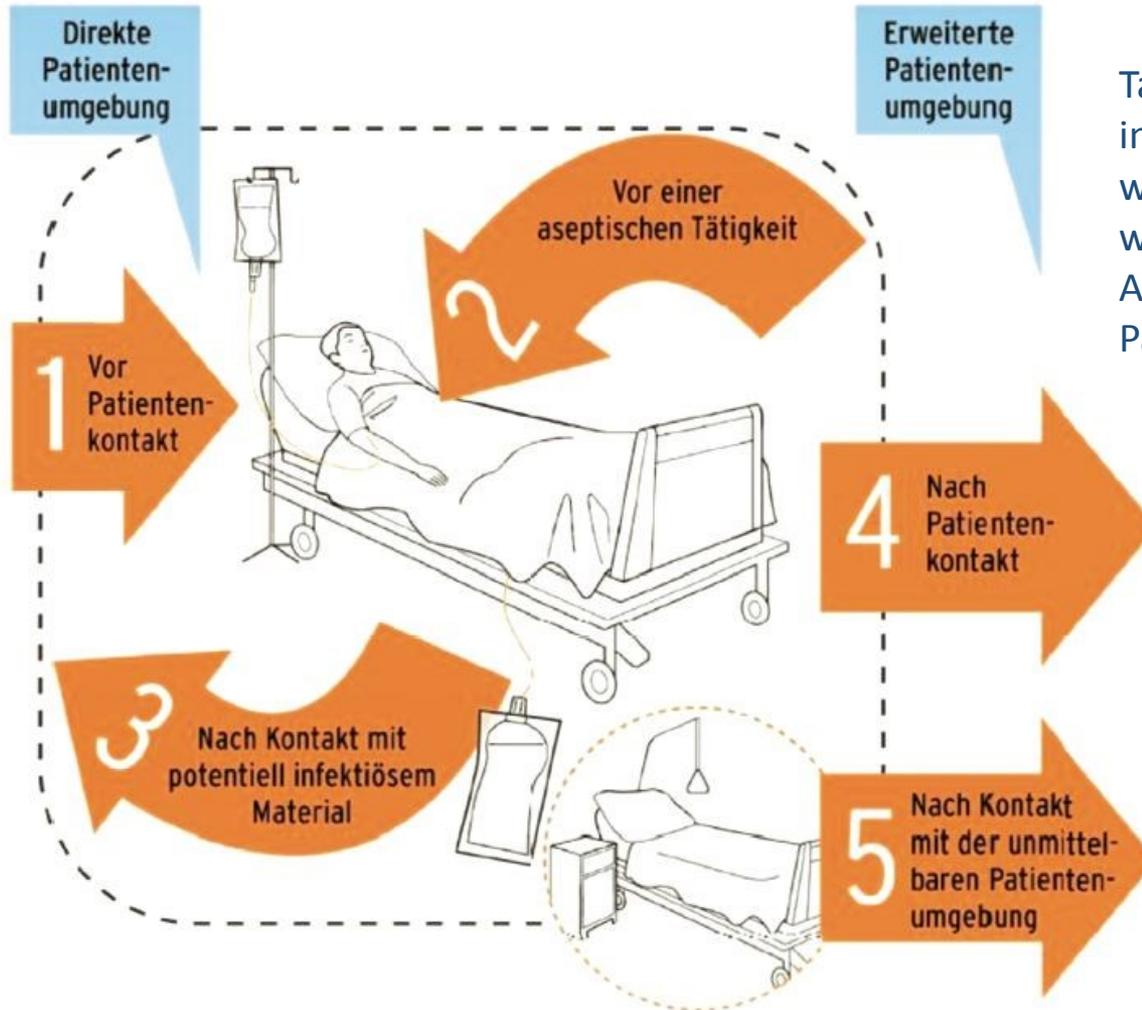


Keine Mikroorganismen auf Oberflächen



Berührung der Oberfläche infektiologisch irrelevant, da so keine Mikroorganismen von der Oberfläche zu Patienten gelangen können.

Die „5 Momente“ der Händehygiene



Tatsächlich wären Oberflächen infektiologisch zu vernachlässigbar wenn die Compliance der HH 100% wäre und ausreichend medizinischer Arbeitsplatz im Rahmen der Patientenversorgung vorhanden wäre.

Abb. 1: 5 Momente der Händehygiene

Hände Hygiene Compliance

Generell schlecht (39% - 59%)

Dubbert PM et al., Inf Cont Hosp Epidemiol 1990; 11: 191-3	↑ [81% - 94%]
Raju NK et al., Am J Med Sci 1991; 302: 355-8	↑ [28% - 63%]
Tibbals J. Med J Aus 1996; 164: 395-8	↑ [33% - 64%]
Larson EL et al., Am J Infect Cont 1997; 25: 3-10	↑ [59% - 69%]
Gould D et al., J Clin Nurs 1997; 6: 55-67	← [13% - 14%]
Cognard B et al., Inf Cont Hosp Epidemiol 1998; 19: 510-3	↑ [4% - 18%]
Khatib M et al., Chest 1999; 116: 172-5	↑ [29% - 78%]
Pittet D et al., Lancet 2000; 356: 1307-12	↑ [48% - 66%]
Muto et al., Am J Infect Control 2000; 28: 273-6	↓ [60% - 52%]

Indirekte Transmission durch Hände



X VRE Kultur positive Stellen

Antimikrobielle Türschnalle aus Kupfer ...



Antimikrobielle Wirkung von Kupfer

■ Anorganische Kupfersalze besitzen antimikrobielle Wirkung.

■ Minimale Hemmkonzentrationen (MHK mg/l) CuSO_4

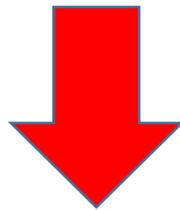
■ <i>S. aureus</i>	0,3 mg/l
■ <i>S. pyogenes</i>	0,2 mg/l
■ <i>E. coli</i>	3,0 mg/l
■ <i>P. vulgaris</i>	6,0 mg/l
■ <i>C. albicans</i>	12 mg/l
■ <i>Aspergillus spp.</i>	10.000 mg/l
■ <i>Penicillium spp.</i>	10.000 mg/l



■ Auf Kupferoberflächen können $10^4 \log_{10}$ MRSA bei 22°C innerhalb von **45-90 Minuten** und bei 4°C in **6 Stunden** abgetötet werden.

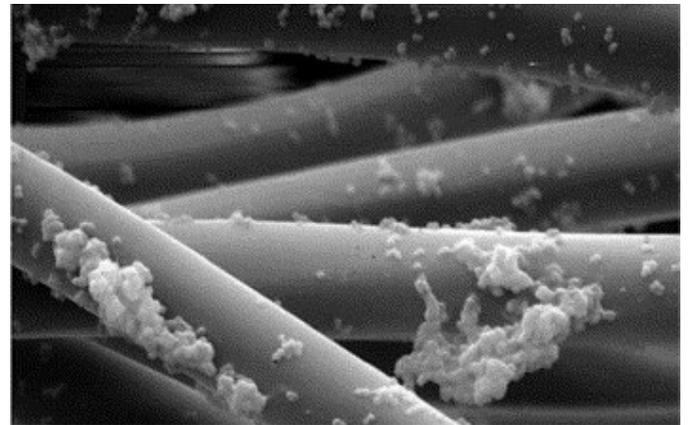
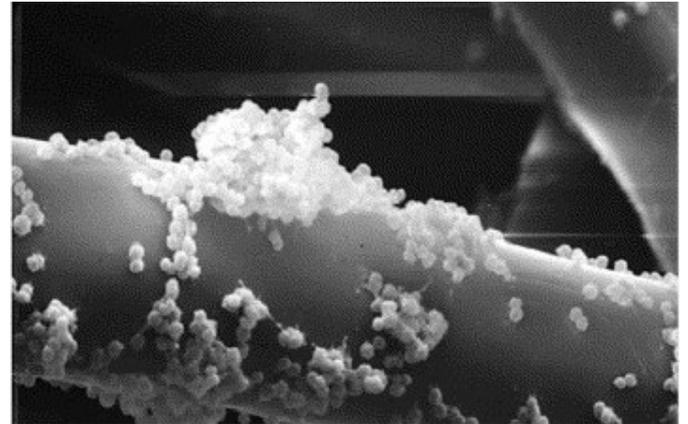
Merksatz:

Die **Indikation** und das **Einsatzgebiet** bestimmen die Anforderungen an das Mittel!



Was **beabsichtige** ich mit meiner antimikrobiellen Fläche?

Klinische Anwendungsbeispiele ...

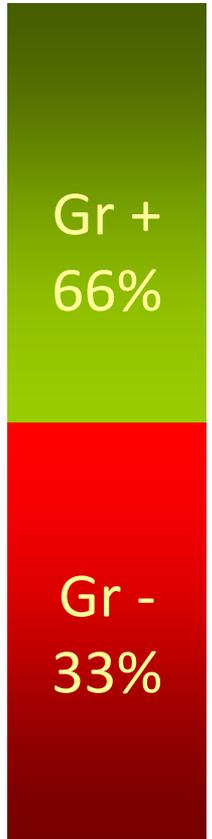


Inzidenz Gefäßchirurgischer Infektionen

Art der OP	Abt.	OPs	N	<u>Inzidenz</u>
Carotis-Gabel Rekonstruktion	20	4.730	9	0,19%
Venöses Stripping	14	3.879	19	0,49%
Eingriff an Aorta abdominalis	11	1.858	27	1,45%
Arterielle Rekonstruktion / untere Extr.	32	15.836	542	3,42%

Häufigste Erreger in der Gefäßchirurgie

<i>Staphylococcus aureus</i>	39%
[davon MRSA	29%]
<i>Enterococcus spp.</i>	18%
<i>Escherichia coli</i>	12%
Koag. neg. Staphylokokken	7%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7%
<i>Proteus spp.</i>	5%
Andere Gram-negative Stäbchen	10%
<i>Bacteroides spp.</i> (anaerobe)	1%
<i>Streptococcus spp.</i>	1%



Exogen / Endogen?

Bakterielle Kolonisation der Arterienwand an der Gefäßprothesen-Anastomose-Stelle:

→ Macbeth GA et al. – J Vasc Surg 1984;1:750-6.

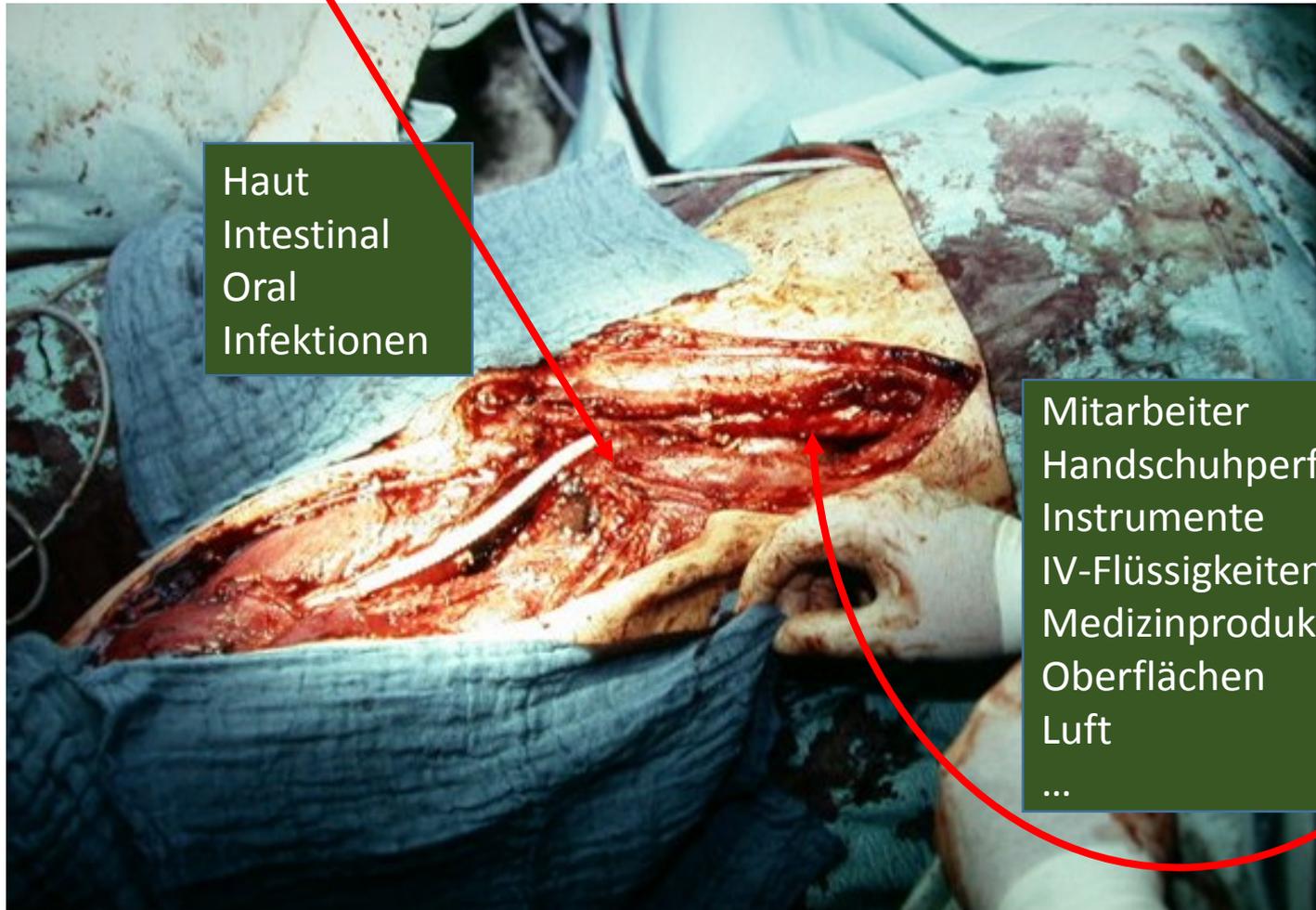
88 Patienten, saubere, elektive Arterienrekonstruktionen
Mikrobiologische Untersuchung der Anastomosenstelle.
Kontrolle: benachbartes Fettgewebe und Lymphknoten.

Arterien: 38/88 (43%) bakterieller Nachweis (71%: *S. epidermidis*)
Kontrollen: 0/20 sterile mikrobiologische Proben ($p < 0.001$)

SSI: 3 VGI; Alle 3 in Patienten mit pos. Arterienansatzstelle.
Positive Arterienkulturen waren mit „suture line disruption“ assoziiert.

„These data document a significant correlation between positive arterial wall cultures and subsequent prosthetic infection and also suggest that infection involving the arterial wall is a major determinant of the morbidity and mortality associated with the treatment of prosthetic graft sepsis.“

Herkunft von Mikroorganismen: endogen oder exogen



Haut
Intestinal
Oral
Infektionen

Mitarbeiter
Handschuhperforation
Instrumente
IV-Flüssigkeiten
Medizinprodukte
Oberflächen
Luft
...

Exogen

■ Luft im Operationssaal¹

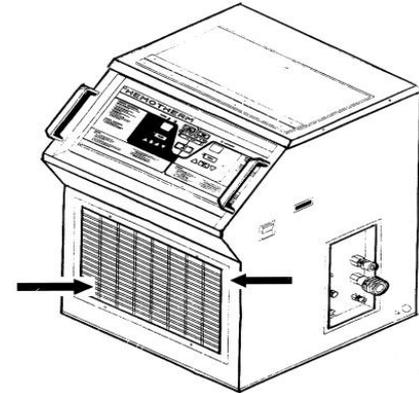
- 19 / 40 CoNS Isolaten identisch zwischen Thorakotomie SSI und OP-Luft

■ *Aspergillus flavus* aus mobilem Kühl-/Wärmegerät²

■ *S. sanguis* von leckendem Hund³

■ Kontaminierte US-Dopplerköpfe⁴

- 38% (8/21) „Stationsdoppler“ massiv kontaminiert.
- 95% „Junior doctors“ führten keine Wischdesinfektion durch



¹ Tegnell A et al. – J Hosp Infect 2002;52:37-42.

² Diaz-Guerra TM et al. – J Clin Microbiol 2000;38:2419-22.

³ Chmel H – J Clin Microbiol 1986;24:294-5.

⁴ Kibria SM et al. – Eur J Vasc Endovasc Surg 2002;23:241-3.

Unterschätzte Faktoren die eine SSI beeinflussen können

Vol. 20 No. 4

INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY

247

GUIDELINE FOR PREVENTION OF SURGICAL SITE INFECTION, 1999



Alicia J. Mangram, MD; Teresa C. Horan, MPH, CIC; Michele L. Pearson, MD; Leah Christine Silver, BS; William R. Jarvis, MD;
The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee

CDC Guideline for prevention of surgical site infection:

"Any foreign body may increase the risk of SSI." IB

Theoretische und praktische Grundlage

Fremdkörper reduzieren die nötige Anzahl an Bakterien zur Genese einer Infektion (Elek and Conen 1957)

Die nötige bakt. Inokulumgröße für Infektionen ist in Anwesenheit eines Fremdkörpers 10.000x geringer (Howe and Marston 1962)

Biofilmformation um Fremdkörper schützen Erreger vor Immunabwehr (Everett 1970, Edlich et al. 1973)

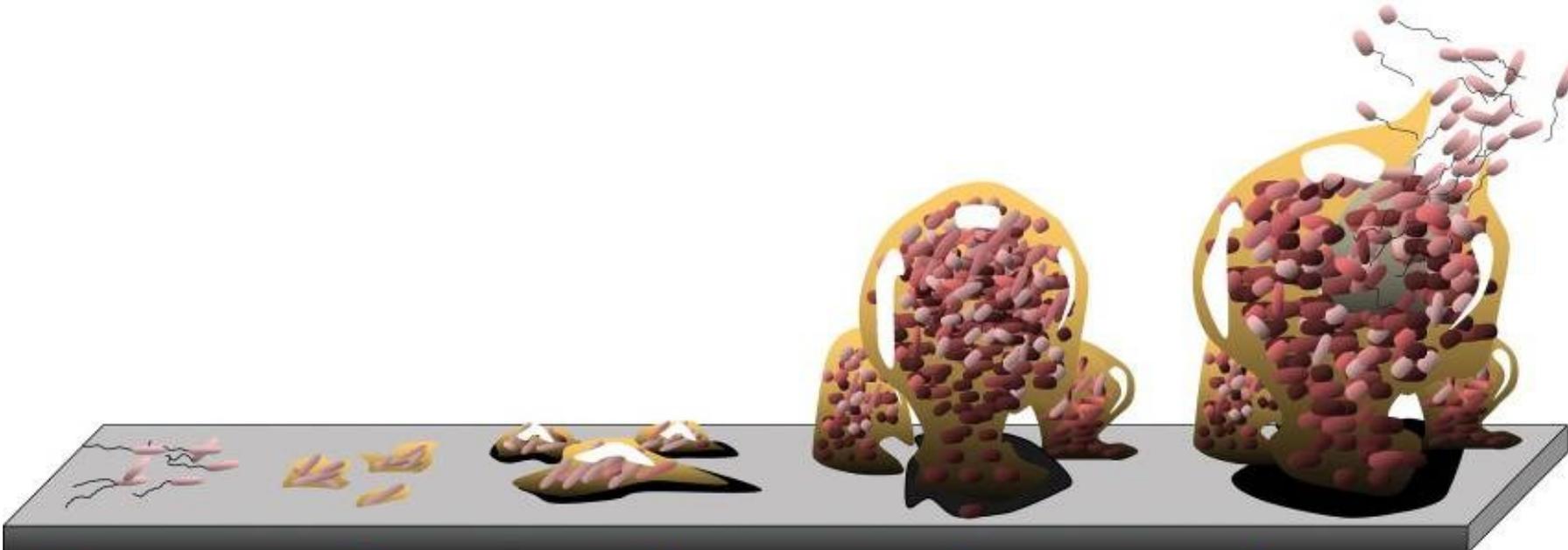
Jedes Implantat erhöht das Risiko einer Operation (Blomstedt et al. 1977, Österberg and Blomstedt 1979)



CDC Guideline for prevention of surgical site infection:

”Any foreign body may increase the risk of SSI.” → IB

Folge bakterieller Kontamination von Fremdkörpern: Kolonisation und Biofilm-Bildung



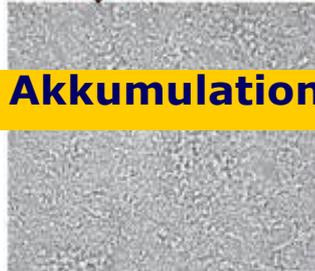
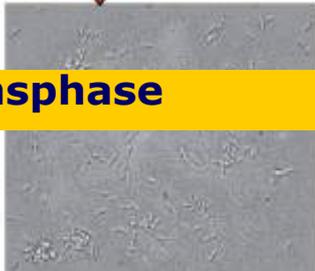
1

2

3

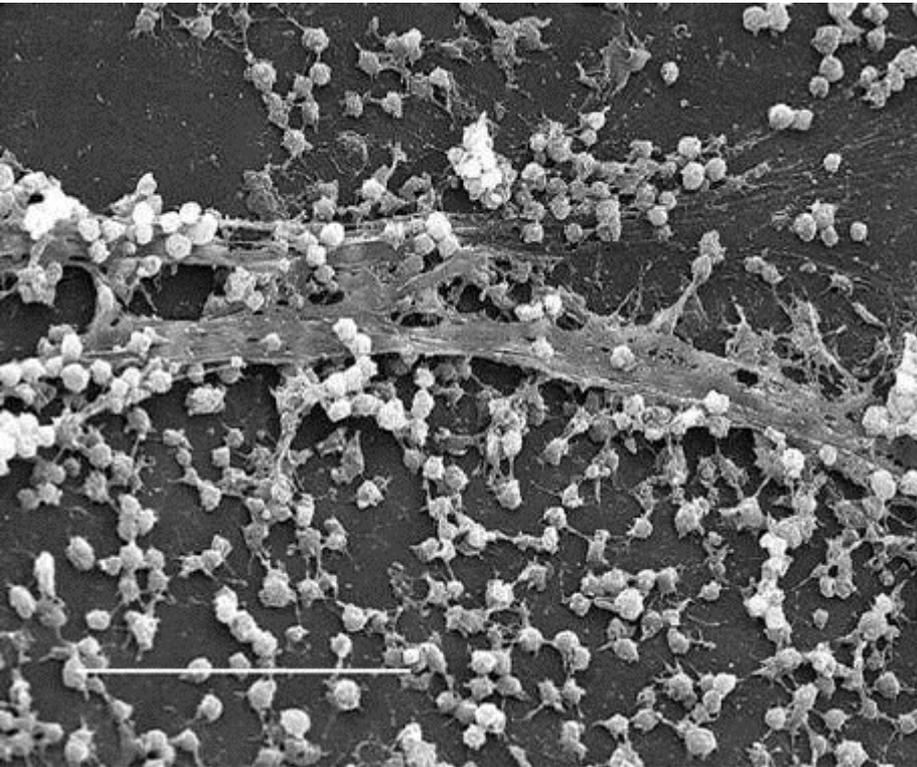
4

5

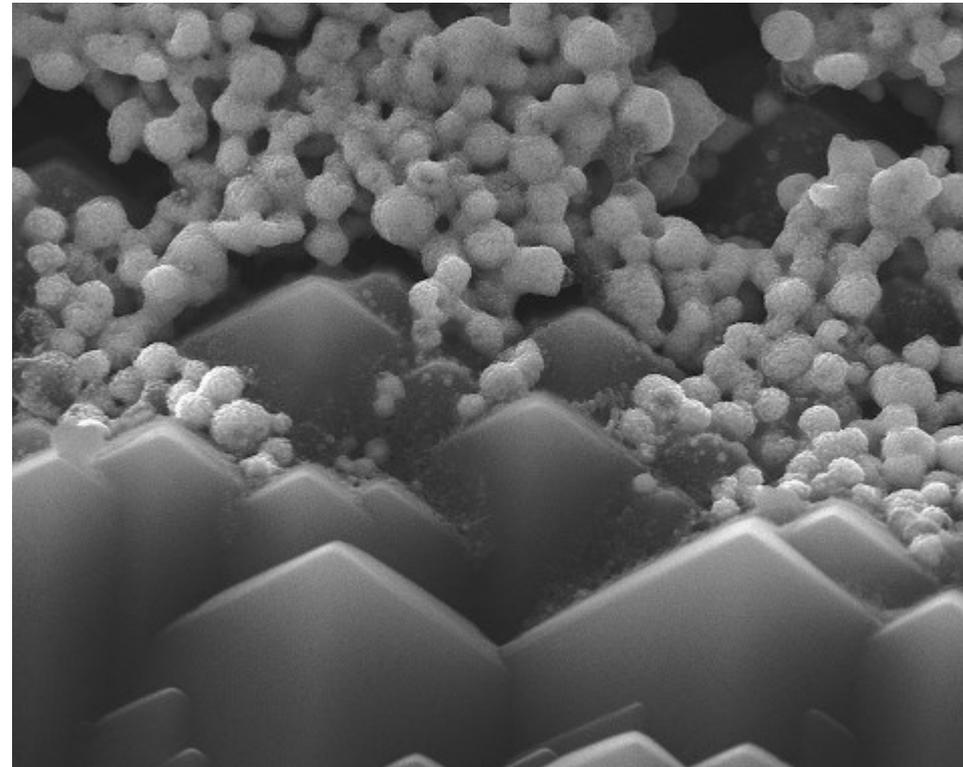


Induktionsphase Akkumulationsphase Existenzphase

Prävention bakterieller Anhaftung und Biofilmbildung durch antimikrobielle Flächen



Nicht-antimikrobielle Fläche



Nano-kristalines Silber / Silicon Verbindung

Antimikrobielle Gefäßprothesen: Grundsätzlich auch keine neue Idee

- Jagpal R, Greco RS. Studies of a graphite-benzalkonium-oxacillin surface. *Am Surg* 1979;45: 774-9.
- Henry R, Harvey RA, Greco RS. Antibiotic bonding to vascular prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82: 272-7.



- Gott VL, Whiffen JD, Valiathan SM. Graphite-benzalkonium-heparin coatings on plastics and metals. *Ann N Y Acad Sci* 1968;146: 21-9.



The Noncovalent Bonding of Antibiotics to a Polytetrafluoroethylene–Benzalkonium Graft

RICHARD A. HARVEY, Ph.D. RALPH S. GRECO, M.D., F.A.C.S.

This study evaluates the noncovalent bonding of anionic antibiotics to polytetrafluoroethylene grafts using benzalkonium chloride as a cationic anchor. The binding of radio-labeled surfactants and antibiotics was evaluated by liquid

*From the Departments of Biochemistry and Surgery,
CMDNJ-Rutgers Medical School, Piscataway, New Jersey*

Penicillin G
Oxacillin
Cefoxitin
Cefazolin
Cephaloridine
Rifampicin

Welche antimikrobielle Substanz?

Feb. 21, 1967

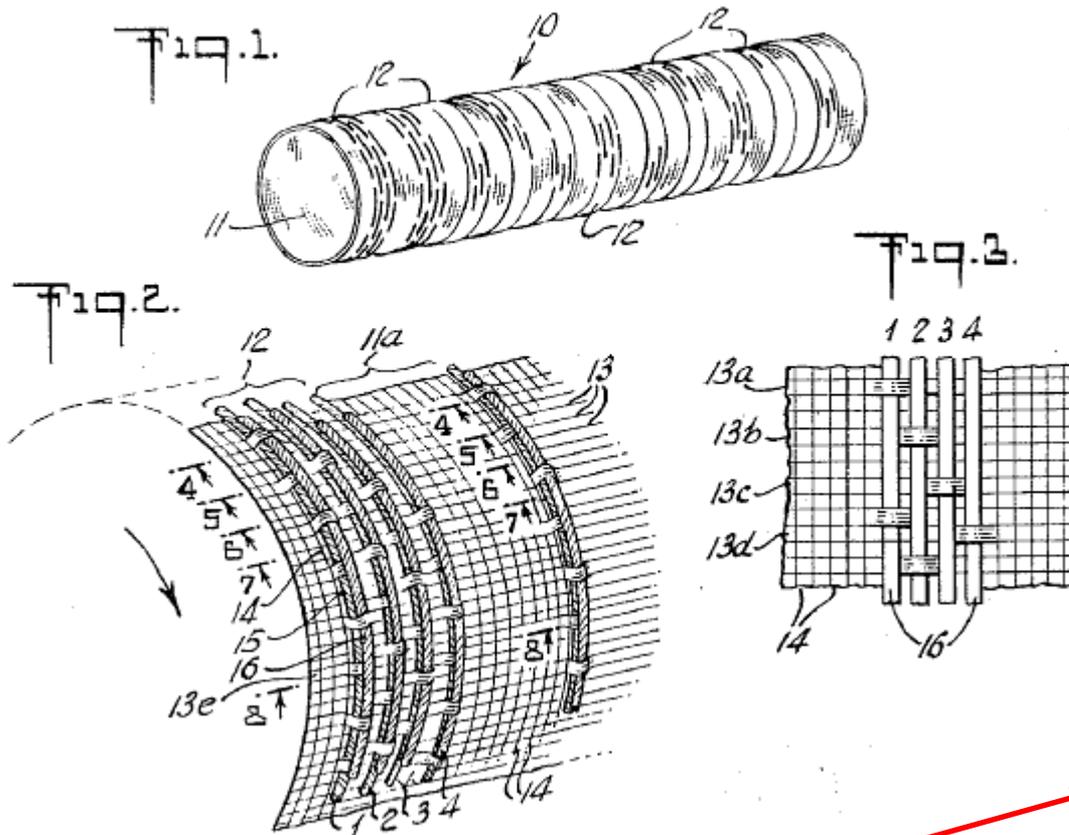
S. POLANSKY

3,304,557

SURGICAL PROSTHESIS

Filed Sept. 28, 1965

2 Sheets-Sheet 1



Antibiotikum?

Antiseptikum?

Metalle?

Eigenschaften?

Antimikrobielle
Charakteristika

Physikalische/
Chemische Charakteristika

Erste antimikrobiellen Substanzen:

■ Antibiotika:

- Penicillin G
- Oxacillin
- Cefoxitin
- Cefazolin
- Cephaloridine
- Rifampicin

■ Antiseptika?

- Quaternären Ammoniumverbindungen (QAV),
Benzalkoniumchlorid und
Triodecylmethylammoniumchlorid dienen nicht nur
bonding, sondern sind selbst antimikrobiell!

Eigenschaften und Anforderungen I

1. Antimikrobielle Wirkung
2. Wirksam gegen rel. bakterielles Spektrum
 - *S. aureus* (inkl. MRSA), *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*
3. Antimikrobielle Effektivität in-vitro $\geq 5 \log$ RF
4. In Anwesenheit von organischer Belastung $\geq 3 \log$ RF
5. Rascher Wirkungseintritt, lange Wirkdauer?
6. Wirkung nur oberflächlich oder auch in Umgebung?
7. Verhinderung bakt. Attachements und Kolonisation auf Gefäßprothese → **Prävention von Biofilmen**

Charakteristika

Haftend („adhesive“) oder nicht haftend („leaching“)

I. Antimikrobielle Wirkung nur auf Oberfläche → Prävention der Anhaftung



Indikation: Implantation von Fremdkörper in sterile Gewebe

II. Antimikrobielle Wirkung auf Oberfläche und Umgebung → Prävention der Anhaftung und antiinfektiver Effekt in Umgebung



Indikation: Implantation von Fremdkörper in infiziertes Gewebe

Eigenschaften und Anforderungen II

- Keine Induktion von Resistenzen
- Nicht toxisch
- Nicht mutagen
- Nicht carcinogen
- Hypoallergen
- Vorhandeners drug master file
- Am Markt verfügbar und vernünftiger Preis

Mögliche antimikrobielle Stoffe zum Benetzen/ Imprägnieren von MP

- Antibiotika (+ billig, Zulassung; - Resistenz, Ineffektivität, Allergie)
- Polihexanid (+ Gewebeverträglich, 0 Resistenz; - teuer, keine Daten)
- Octenidin (+ 0 Resistenz; - Bezugproblem, Kationisch)
- Silber (kolloidal, nano) (+ Zulassung; - teuer, Auftragung, Verarbeitung)
- Chlorhexidine (+ billig; - Allergie, Verarbeitung, p-Anilin Freisetzung)
- Iod (+ billig; - Konz.-abhängige Zytotoxizität, Freisetzung)
- A_gsulfadiazin (+ billig; - Resistenz, Allergie)
- Triclosan (+ billig; wenig toxisch, Verarbeitung - schwach gegen *Pseudomonas sp.*, 0 Bindung auf ePTFE Material möglich)
- ... Nitrofur, Quecksilberverbindungen, Chloramin T, Chitosan, ...

In Frage kommende Substanzen aufgrund genereller FDA Zulassungen

- → Resistenzen, langsamer Wirkungseintritt, wirksam nur gegen stoffwechselaktive Mikroorganismen

- **Silber** → langsamer Wirkungseintritt, Abhängigkeit von Galenik (kolloidal, metallisch, Silbersalze), teuer

- **Triclosan** → rascher Wirkungseintritt, flüchtig, kurze Wirkdauer, billig

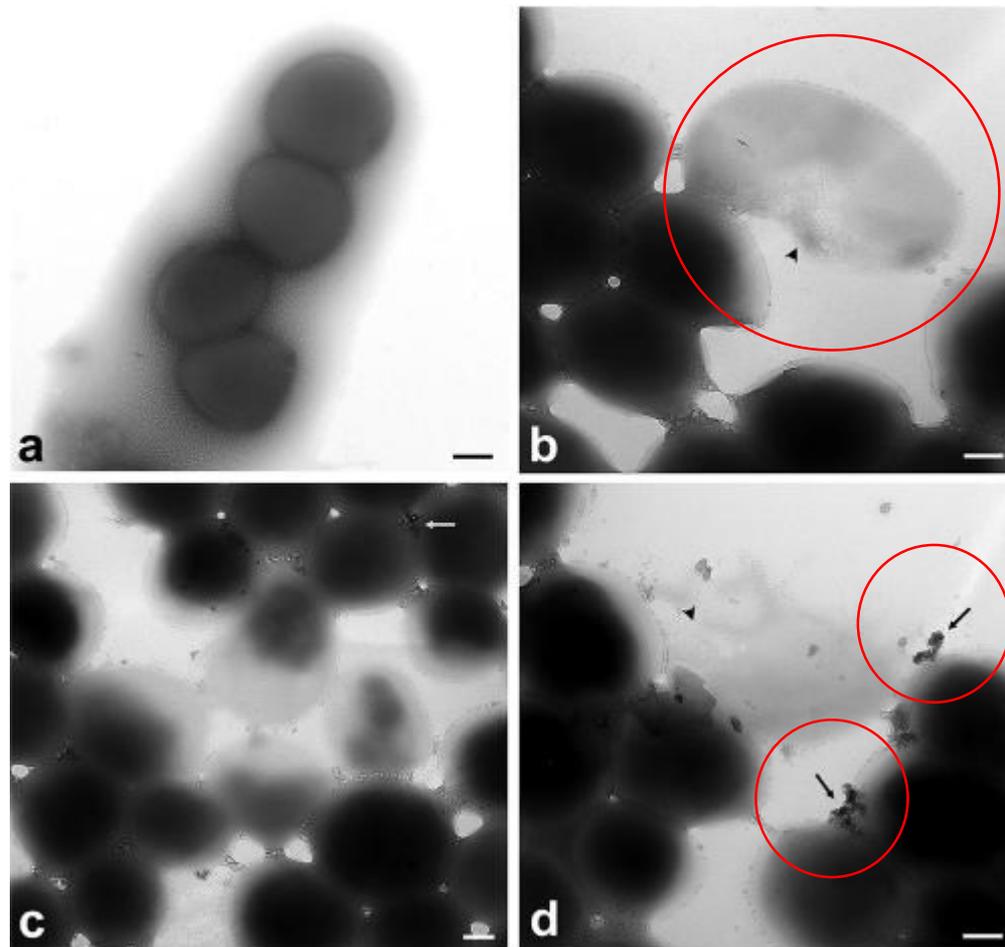
Silber acetat

Triclosan

Antimikrobieller Wirkungsmechanismus

1. Interaktion mit bakteriellem Metabolismus durch Austausch von Kalium (K^+) gegen Silber Ione (Ag^+) → Zerstörung der zytoplasmatischen Membran.
2. Irreversible Reaktion des Ag^+ mit Aminosäuren (thiol-Gruppe, Sulfhydryl) → Zerstörung der bakteriellen Protein- und DNA-Synthese.

Antimikrobielle Wirkung von Silber



Bar=200nm

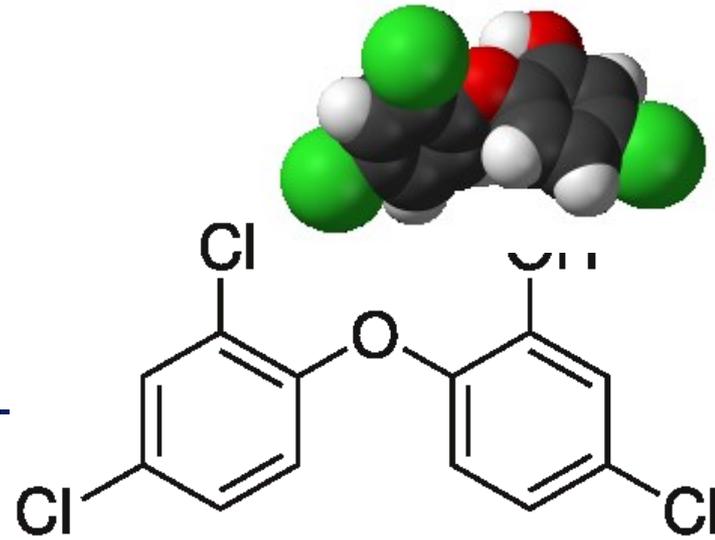
- **a)** *S. aureus* ATCC 25923, unbehandelt
- **b)** Zerstörte zytoplasmatische Membran, Entleerung des Zellinhaltes
- **c, d)** Zerstörte bakterielle DNA, elektronendichte Partikles mit Silber und Sulphat.

Silber acetat

Triclosan

Triclosan

- Synthetische organische Verbindung
- Breites pH Spektrum, Optimum pH 4 -
- Niedrige Akuttoxizität
- Einfache Handhabung auf Medizinprodukte
- Geringer Löslichkeit in Wasser, gute Löslichkeit in Ethanol



■ Antimikrobielle Eigenschaften

- Triclosan erreicht >5 log RF bei $0.6\mu\text{g}/10$ Min. gegen meiste Bakterien (*S. aureus*, *E. coli*)
- *Pseudomonas aeruginosa*, *S. marcescens* and *Alcaligenes spp.* Sind natürlich resistent, welche durch hohe Konzentrationen und langen Einwirkungszeiten überkommen werden kann.

Wirkmechanismus

■ Konzentrationsabhängige Wirkung

bakterizid

bakteriostatisch



Nur
Bakterien,
nicht
Menschen!

Inhibierung bakterieller
Fettsäure Synthese

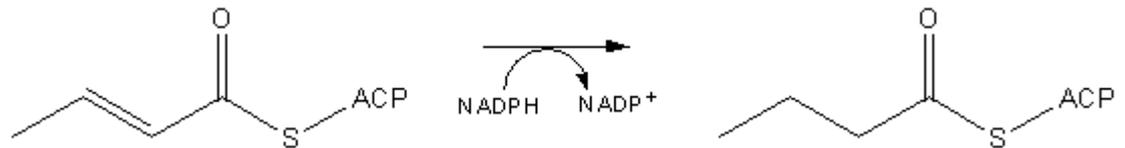


Reproduktion und Bildung
von Zellmembran angehalten

Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)

FabI

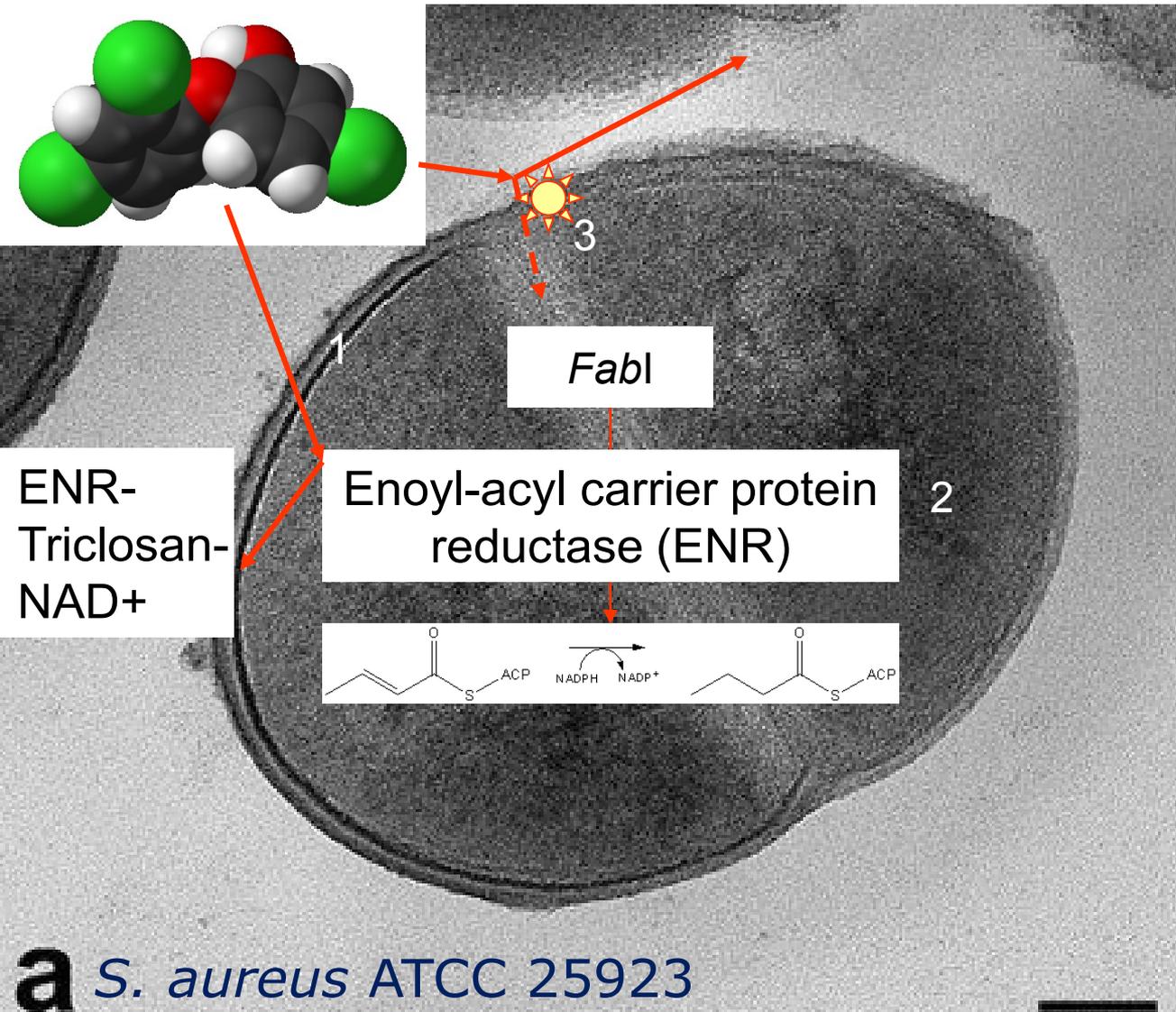
Enoyl-acyl carrier protein reductase (ENR)



ENR-Triclosan-NAD⁺



Triclosan Resistenz = low level Resistenz



1. *FabI* Mutation
ENR-NAD⁺ Bildung
(*E. coli*, *S. aureus*)
2. *FabI* Überexpression
Mehr Triclosan für
selben Effekt benötigt
3. Resistenz durch
Efflux Pumpe.
Triclosan wird hinaus
gepump, mehr
Triclosan benötigt für
selben Effekt

Zeit-Konzentrations Effekt von Triclosan

Stamm
($\mu\text{g/ml}$)

MHK

S. aureus ATCC 29213

0.125

MRSA (N-D Epidemiestamm) 64

Strain	Log reduction (log RF)												
	30 s		60 s			5 min			10 min			60 min	
	0.2	0.6	0.02	0.2	0.6	0.02	0.2	0.6	0.02	0.2	0.6	0.02	0.6
<i>A</i>	0.2	2.6	0.7	0.2	4.5	0.6	0.8	>5	0.8	0.9	>5	1.0	>5
<i>B</i>	1.0	2.6	0.5	1.0	2.6	0.7	1.2	>5	0.6	2.4	>5	0.7	>5

Kombination Silber acetat + Triclosan

■ Silber acetat

- Starke Haftung an Oberfläche, Folge:
- Langsamer Wirkungseintritt (-)
- Lange Wirkung (+)

■ Triclosan

- Geringe Haftung an Oberfläche, Folge
- Schneller Wirkungseintritt (+)
- Kurze Wirkung (-)

Silber acetat (InterGard Silver; IGS) vs. nicht-antimikrobiellen Gefäß graft (InterGard; IGK)

■ In-vitro Experimente

- time-kill kinetic assay: CLSI (NCCLS) M26-A.
- Untersuchung gegen MRSA, Stamm ATCC 33591

Mittlere Log₁₀ Reduktion Mean log₁₀ cfu/mL / [RF, log₁₀ Differenz zu Kontrolle)

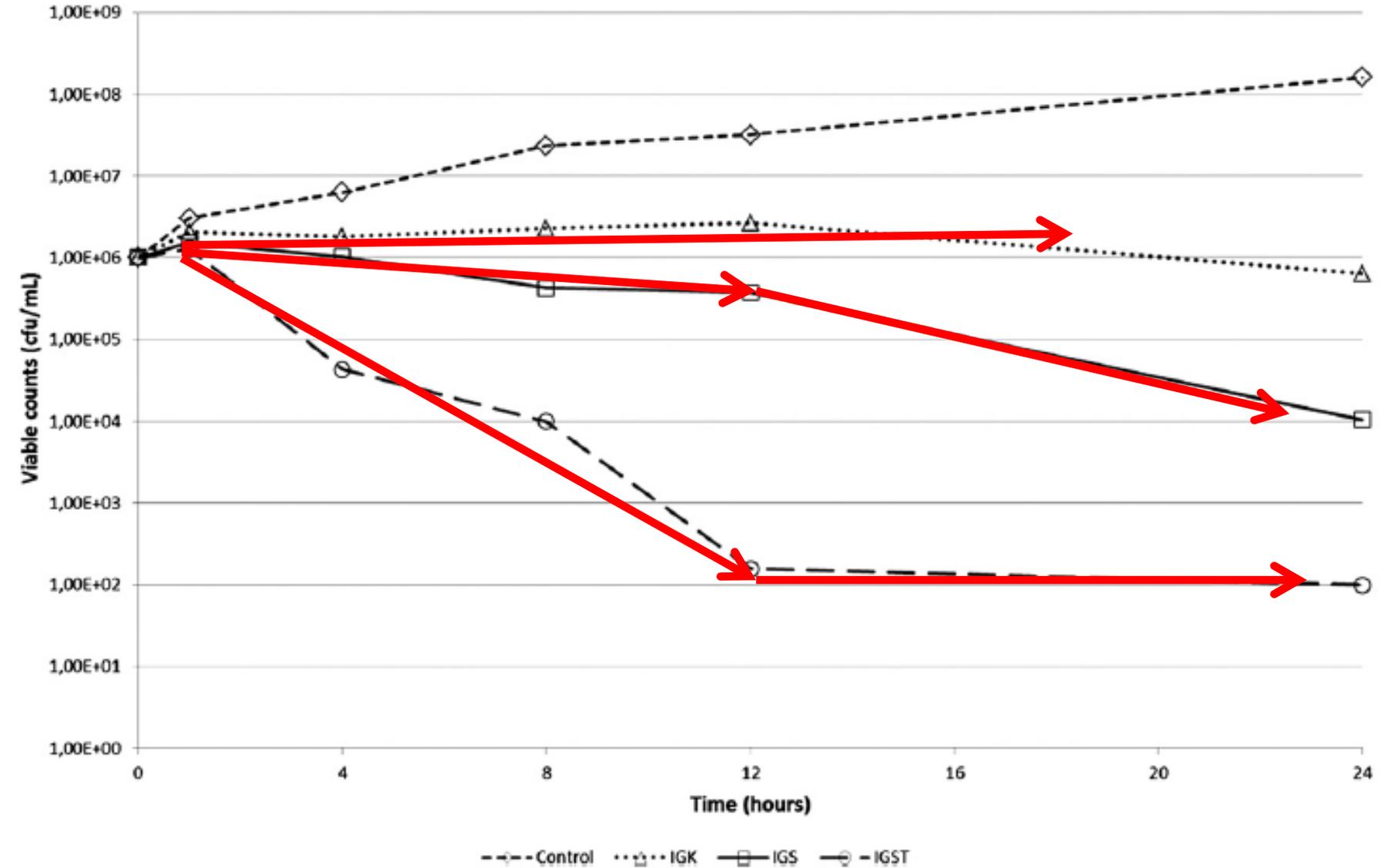
	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h
IGK	0.17	0.53	1.01	1.08	2.39
IGS	0.30	0.78	1.74	1.93	
IGST	0.37				

IGK – InterGard non-antimicrobial

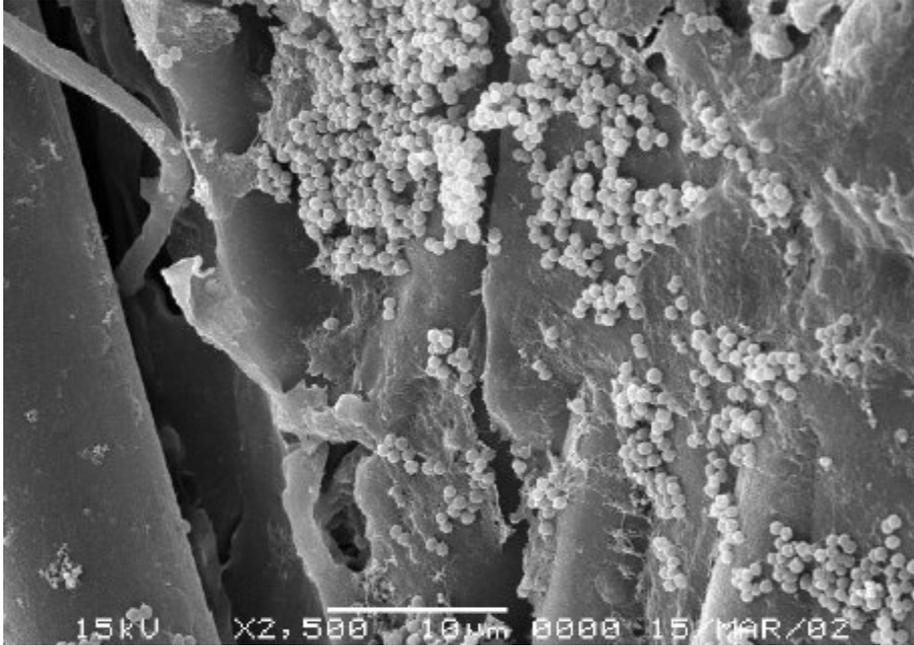
IGS – InterGard Silver

IGST – InterGard Synergy (Silver acetate + Triclosan)

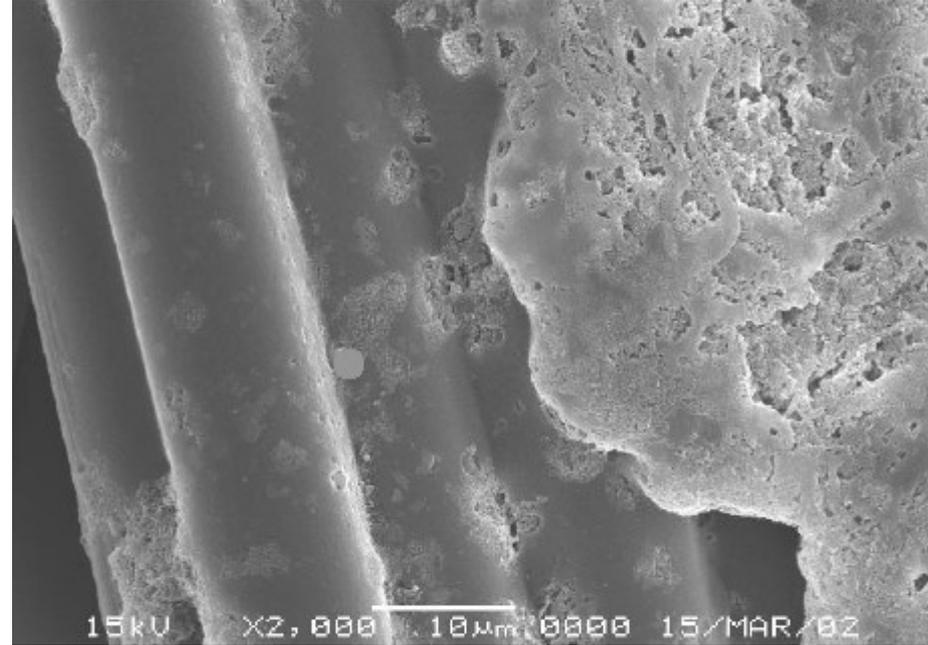
Time-Kill Kurve (mean cfu/mL MRSA)



Anhaftung von *S. aureus* auf Triclosan imprägniertes Nahtmaterial



Nicht-imprägnierte Naht
– bakterielle Anhaftung



Triclosan imprägnierte Naht –
keine bakterielle Anhaftung

Aktuellste Meta-Analyse

Apisarnthanarak A et al. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:169-79.

INFECTION CONTROL & HOSPITAL EPIDEMIOLOGY FEBRUARY 2015, VOL. 36, NO. 2

ORIGINAL ARTICLE

Triclosan-Coated Sutures Reduce the Risk of Surgical Site Infections: A Systematic Review and Meta-analysis

Anucha Apisarnthanarak, MD;¹ Nalini Singh, MD, MPH;² Aila Nica Bandong, MS;³ Gilbert Madriaga, PTRP⁴

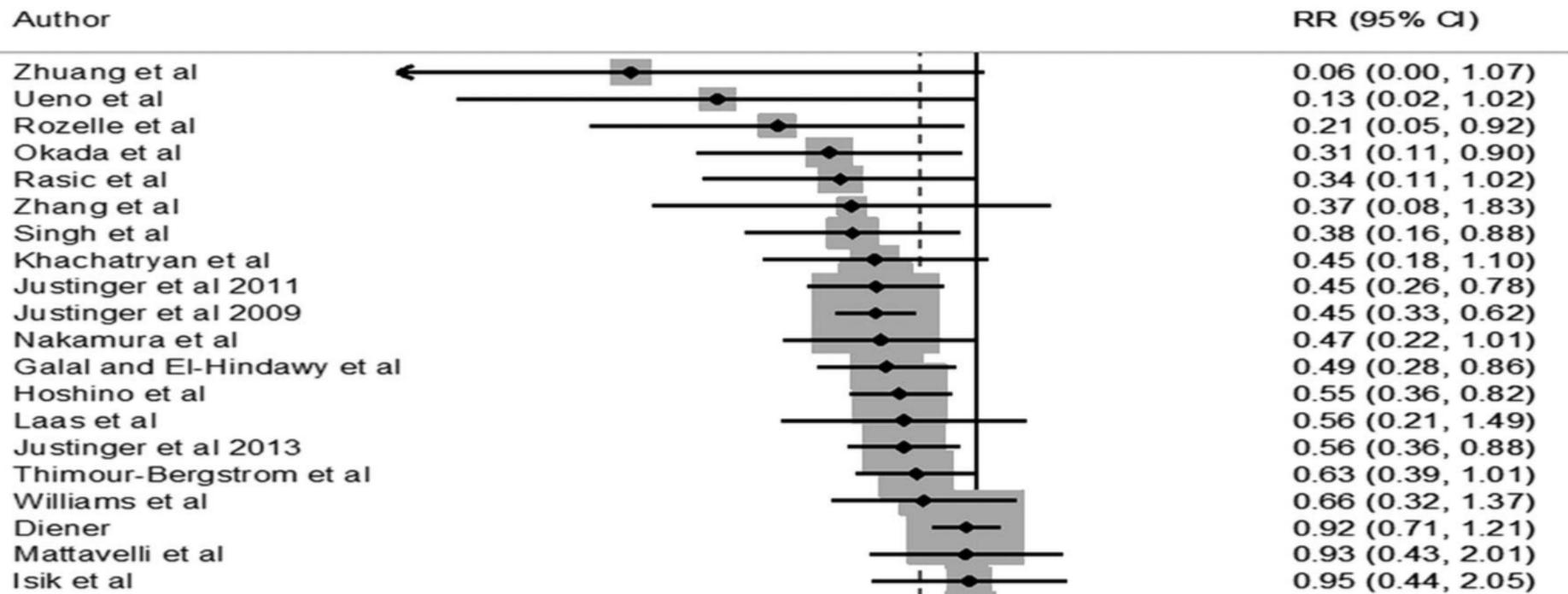
OBJECTIVE. To analyze available evidence on the effectiveness of triclosan-coated sutures (TCSs) in reducing the risk of surgical site infection (SSI).

DESIGN. Systematic review and meta-analysis.

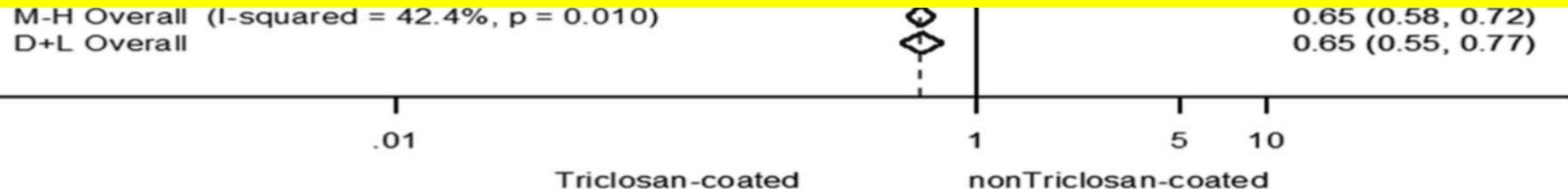
METHODS. A systematic search of both randomized (RCTs) and nonrandomized (non-RCT) studies was performed on PubMed Medline, OVID, EMBASE, and SCOPUS, without restrictions in language and publication type. Random-effects models were utilized and pooled estimates were reported as the relative risk (RR) ratio with 95% confidence interval (CI). Tests for heterogeneity as well as meta-regression, subgroup, and sensitivity analyses were performed.

RESULTS. A total of 29 studies (22 RCTs, 7 non-RCTs) were included in the meta-analysis. The overall RR of acquiring an SSI was 0.65 (95% CI: 0.55–0.77; $I^2 = 42.4\%$, $P = .01$) in favor of TCS use. The pooled RR was particularly lower for the abdominal surgery group (RR: 0.56; 95% CI: 0.41–0.77) and was robust to sensitivity analysis. Meta-regression analysis revealed that study design, in part, may explain heterogeneity ($P = .03$). The pooled RR subgroup meta-analyses for randomized controlled trials (RCTs) and non-RCTs were 0.74 (95% CI: 0.61–0.89) and 0.53 (95% CI: 0.42–0.66), respectively, both of which favored the use of TCSs.

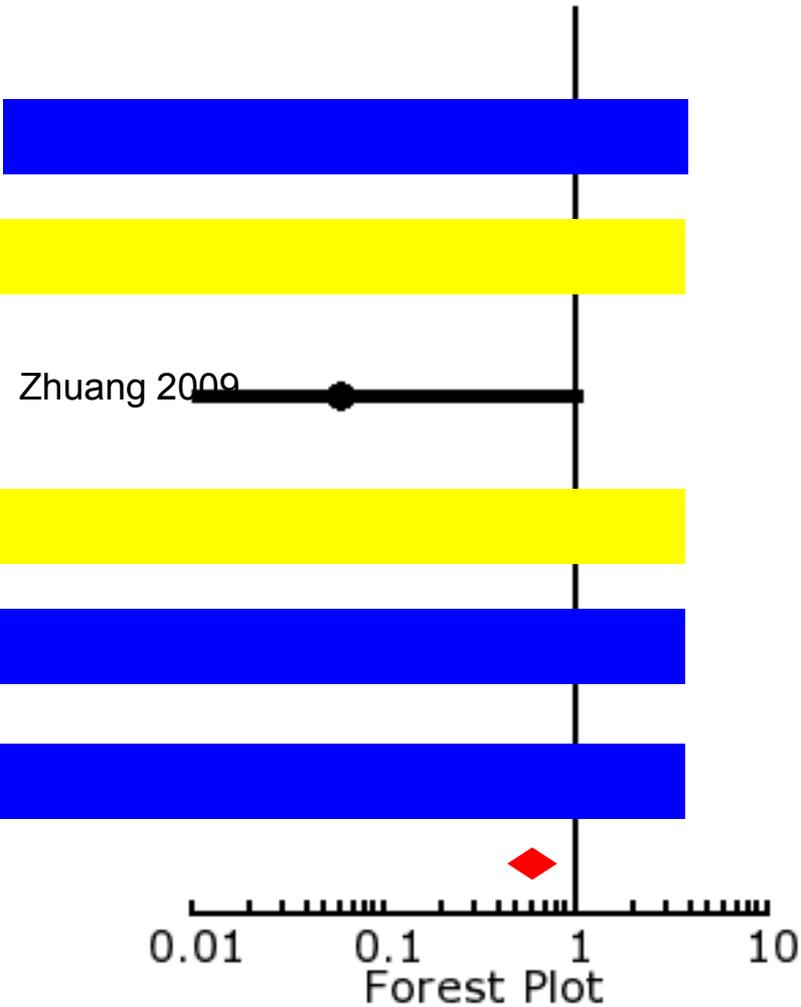
CONCLUSION. The random-effects meta-analysis based on RCTs suggests that TCSs reduced the risk of SSI by 26% among patients undergoing surgery. This effect was particularly evident among those who underwent abdominal surgery.



CONCLUSION. The random-effects meta-analysis based on RCTs suggests that TCSs reduced the risk of SSI by 26% among patients undergoing surgery. This effect was particularly evident among those who underwent abdominal surgery.



Gepoolter Effekt antimikrobielles Nahtmaterial bei Abdominalverschluss nach medianer Laparotomie



Pooled RR:

RR = 0.76 (95% CI: 0.61 – 0.96); P = 0.011

Schlussfolgerung zu antimikrobiellen Nahtmaterial aus Meta-Analysen

- Chirurgisches Nahtmaterial ist ein Implantat. Implantate sind bekannte Risikofaktoren für eine SSI.
- Antimikrobiell imprägniertes Nahtmaterial reduziert bakterielle Anhaftung.
- Bislang wurde die klinische Effektivität zur Reduktion von SSI nach Abdominalverschluss bei medianer Laparotomie in **6 RCTs** untersucht.
- Der gepoolte RR ist 0.76 begünstigt damit antimikrobielles Nahtmaterial.
- Dieser Effekt ist noch deutlicher bei TCS imprägnierten polydioxanone als bei TCS beschichtetem polyglactin 910.

→ Aus infektiologischer Sicht und basierend auf vorliegende RCTs soll eine **fortlaufende** Naht mit einem **monofilen, resorbierbaren antimikrobiellen (TCS) Nahtmaterial** zum Faszienverschluss nach medianer Laparotomie eingesetzt werden.



“Triclosan-coated sutures are recommended for deep/fascial closure in colorectal surgery. (Category IA)”

“Triclosan-coated sutures may be considered for deep/fascial closure for other surgical procedures. (Category II)”

“There is no evidence to support the use of triclosan-coated sutures for cutaneous closure or for the use of sutures coated or impregnated with antimicrobials other than triclosan for any type of closure to prevent SSIs. (Unresolved issue)”

Atlanta, Georgia

Zusammenfassung und Ausblick

- Die vernünftigste Taktik zur Vermeidung von Infektionen ist die Implementierung eines **präventiven Maßnahmenbündels**.
- Antimikrobielle Gefäßprothesen oder antimikrobielles Nahtmaterial sind **Bausteine** innerhalb eines solchen Bündels.
- Wesentlich aber ist, dass bei Einsatz antimikrobieller Oberflächen klar ist, **warum und wozu** sie dienen sollen. Sofern durch ihren Einsatz bestehende klinische Probleme gelöst werden ist ihr Einsatz gerechtfertigt.
- Bloß „etwas antimikrobielles“ haben zu wollen, weil Bakterien immer und überall sind ist keine ausreichende Begründung

“Hygiene ist nicht alles,
ohne Hygiene ist aber
alles nichts”

Roy. Dr. Billroth

