

HYGIENE MEDIZIN

INFECTION CONTROL AND HEALTHCARE

SONDERDRUCK

Mai 2000, 25. Jahrgang

184-186

P. Rudolph, H.-P. Werner, A. Kramer
**Untersuchungen zur
Mikrobizidie von Wundauflagen**

- Wundverband
- Silber-Aktivkohle-Auflage
- Vancomycinresistente Enterokokken
- Wundinfektion
- Mikrobiologie

Untersuchungen zur Mikrobizidie von Wundauflagen

Studies on the Microbicidal Efficacy of Wound Dressings

- Wound dressing
- Activated-charcoal dressing
- Vancomycin-resistant enterococci
- Wound infection
- Microbiology

**P. Rudolph*,
H.-P. Werner
und A. Kramer**

**OA Dr. med. Peter Rudolph,
Prof. Dr. med. Axel Kramer,
Institut für Hygiene und
Umweltmedizin, Ernst-Mo-
ritz-Arndt-Universität
Greifswald, Hainstraße 26,
17493 Greifswald, E-Mail:
rudolph@uni-greifswald.de**

**Prof. Dr. med. Heinz-Peter
Werner, HygCen, Centrum
für Hygiene und medizini-
sche Produktsicherheit,
Bornhövedstraße 78, 19055
Schwerin**

Summary

The treatment of chronic and infected wounds places high demands on efficient wound management. The use of hydrocolloid dressings alone in the "infection phase" causes as a rule insufficient cleansing, absorption and elimination of bacteria. In these times of increasing multi-resistance of wound infection pathogens, gaps in effectiveness are to be expected with antibiotic wound dressings. Wound dressings based on activated charcoal and elemental silver present an alternative treatment approach.

In a worst case in-vitro model, some wound dressings were examined as to their microbicidal properties against problem germs. The clear result is that the activated charcoal dressing impregnated with silver is superior to dressings impregnated with antibiotics, with respect to bacterial count reduction. (Hyg Med 2000; 25 [5]: 184–186)

Zusammenfassung

Die Behandlung chronischer, infizierter Wunden stellt höchste Ansprüche an ein effizientes Wundmanagement. Der alleinige Einsatz hydrokolloider Verbände in der „Infektionsphase“ bewirkt in der Regel nur eine unzureichende Reinigung, Absorption und Elimination von Bakterien. In Zeiten der zunehmenden Multiresistenz von Wundinfektionserregern sind bei antibiotischen Wundauflagen Wirkungslücken zu erwarten. Eine Alternative stellen Wundverbände auf der Basis von Aktivkohle und Silber dar.

In einem Worst-case-in-vitro-Modell wurden einige Wundauflagen auf ihre mikrobizide Eigenschaften gegenüber Problemkeimen untersucht. Als Ergebnis ist feststellbar, dass die Silber-Aktivkohle-Auflage den antibiotikabeschichteten Wundverbänden in der Keimzahlreduktion überlegen ist.

Einleitung

Die chronischen Wunden stellen aus therapeutischen und ökonomischen Gesichtspunkten ein ernstzunehmendes Problem in der Wundbehandlung dar. So sind der Diabetes mellitus mit > 4 Mio. Erkrankten und ca. 1 Mio. Patienten mit diabetischem Fuß, ca. 4 % der Kranken-

hauspatienten mit Dekubitalulzera und ca. 1,5 Mio. Bundesbürger mit einem Ulcus cruris eine Herausforderung für eine moderne Wundbehandlung. Diese Betroffenen bedürfen für die Behandlung ihrer häufig infizierten chronischen Wunden einer abgestuften Therapie.

Die chronische Wunde stellt ein spezifisches Problem dar, weil die Heilungsvorgänge in der Regel gestört sind. Deshalb müssen störende äußere Einflüsse für eine verzögerte Wundheilung, wie z. B. Kolonisation bzw. Infektion mit Bakterien, durch entsprechende Wundverbände vermieden werden.

Zur Behandlung von chronischen Wunden gibt es zahlreiche Empfehlungen und unterschiedliche theoretische Ansätze. Teilweise widersprechen sich diese so sehr, dass sie eher Verwirrung hervorrufen, als zur Klärung beitragen.

Das entscheidende Therapieziel ist, die hemmenden Faktoren – lokal oder systemisch – zu beseitigen. Neben der Behebung von Mangelzuständen, einer optimalen Einstellung der Grunderkrankung, einem Indikationscheck möglicher wundheilungsstörender Medikation, der Bekämpfung von Allgemeininfektionen oder Wundinfektionen und der Beseitigung von Nekrosen und Wundschorf durch chirurgisches Debridement, zählt die Schaffung eines optimalen Wundmilieus zur Förderung der Wundheilung durch wundstadienadäquate Verbandmaterialien zu den wichtigsten Therapieprinzipien bei der Behandlung chronischer Wunden.

Die Initiative Chronische Wunden (ICW) hat in ihrer „Leitlinie Ulcus cruris venosum“ folgende Anforderungen an einen optimalen Wundverband formuliert:

- Reduktion von Schmerz und Juckreiz
- Aufnahme von Wundsekret, ohne die Wunde auszutrocknen

Tabelle 1:

Differenzen der Keimzahlreduktion (log) Prüfprodukt – Kontrolle nach 24 h bzw. 48 h Expositionszeit für alle Testkeime (1 Keimträger).

Testkeim	ACTISORB SILVER 220		SOFRA TULLE		ANTIBIO TULLE	
	24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h
<i>S. aureus</i>	-0,26	-0,03	-0,70	+0,39	-5,34	+0,10
<i>E. faecium</i>	-0,93	-1,10	-0,17	-0,42	-2,92	-3,60
VR <i>E. faecium</i>	-1,22	-0,86	-0,47	-0,48	-1,74	-1,44
VR <i>E. faecalis</i>	-0,40	-0,92	+0,29	+0,39	-1,03	+0,24
VR <i>E. gallinarum</i>	-0,21	-0,04	+0,60	+0,45	+0,37	+0,90

VR = vancomycinresistent

- Reaktionsträges, zumindest aber nicht allergenes bzw. nicht irritatives Material
- Einfacher Verbandwechsel mit größtmöglicher Schonung der Wunde beim Wechsel
- Vermeidung der Abgabe von Verbandbestandteilen an die Wunde
- Keine Behinderung des Gasaustausches der Wunde (O₂/CO₂)
- Schutz gegenüber physikalischen (Kälte, Wärme, Druck, Zug, Feuchtigkeit, Austrocknung, Strahlung), chemischen und mikrobiellen (Bakterien, Pilze, Viren) Belastungen
- Anpassungsfähigkeit an die in der Wunde herrschenden Wundheilungsphasen
- Möglichkeit zur Selbstbehandlung durch den Patienten
- Biologische/ökologische Verträglichkeit
- Gutes Preis-Wirksamkeits-Verhältnis

Neben dem genannten Schutz vor zusätzlicher mikrobieller Belastung muss von einem Wundverband eine Reduktion der Keime von kolonisierten bzw. infizierten Wunden gefordert werden. Im Hinblick auf eine zunehmende Dominanz multiresistenter Erreger bei chronisch infizierten Wunden müssen auch gegen diese Bakterien (insb. methicillinresistente *S. aureus*, MRSA und vancomycinresistente Enterokokken, VRE) mikrobizide Eigenschaften von einer Wundaufgabe gefordert werden. Ziel unserer Untersuchungen war es, praxisrelevante Verbandmaterialien hinsichtlich dieser Eigenschaft zu überprüfen.

Material und Methoden

Prüfprodukte

ACTISORB SILVER 220/Plus 150 (Johnson&Johnson Medical)

Aktivkohlegewirk mit einem Gehalt an 220 mg bzw. 150 mg elementarem Silber je 100 g Aktivkohle.

SOFRA TULLE (Aventis)

Weitmaschiges Baumwollgewebe imprägniert mit Framycetinsulfat 1,0, Wollwachs 10,0 + weißes Vaseline ad 100 g.

ANTIBIO TULLE (Sarbach – Labaratoires de Therapeutique Moderne)

Viskosegewebe imprägniert mit Neomycinsulfat 425.000 I.E., Polymyxin-B-Sulfat 300.000 I.E. + weißes Vaseline ad 100 g.

TOPPER 8 (Johnson&Johnson Medical) 100 % reine Zellulosefasern (Lanugo cellulosi adsorbens), 4-lagig in einer Kreuzfalz-Faltung.

Testkeime

S. aureus (ATCC 6538), *E. faecium* (ATCC 6057) und 3 vancomycinresistente (VR) Enterokokkenstämme: *E. faecium* (1208; Resistenzgen: van A), *E. faecalis* (1062; Resistenzgen: van B), *E. gallinarum* (3166; Resistenzgen: van C)

Methode

Nach Vorkultur der Testkeime in Caseinpepton-Sojabohnenmehlpepton-Lösung (CSL; Oxoid CM 129) bei 36 ± 1 °C während 48 Stunden wurde der Keimgehalt in CSL + 0,2 % Albumin (Endkonzentration, SERVA 11930) auf ca. 10⁴/ml bis 10⁵/ml eingestellt.

5 × 5 cm große Stücke der Prüfprodukte und von TOPPER 8 (Kontrolle) wurden in Petrischalen mit je 10 ml Keimsuspension übergossen. Nach mechanischem Ausdrücken der Luftblasen wurden die Materialien während 15 Minuten in der Keimsuspension belassen und anschließend in weitere Petrischalen eingelegt. Diese wurden verschlossen während 24 bzw. 48 Stunden bei 30 °C aufbewahrt

Für die Bestimmung rückgewinnbarer KBE der Testkeime wurden die Materialien in 100 ml CSL + 3 % Tween 80 + 3 % Saponin + 0,1 % Histidin + 0,1 % Cystein eingebracht und homogenisiert. Aus diesen Suspensionen wurden 1,0 ml auf 3 sowie 0,1 ml und 0,1 ml aus Verdünnungen auf je 1 Blutagarplatte als Oberflächenkulturen während 72 Stunden bei 36 +/- 1 °C bebrütet.

In einer Versuchsserie mit den 5 Testkeimen wurde pro Prüfprodukt (sofort, nach 24 und nach 48 Stunden, bei ACTISORB* Plus 150 bei 4 Keimen und nach 48 Stunden) je 1 Keimträger untersucht, in einer weiteren Serie mit den 4 Enterokokken-

stämmen wurden je 3 Keimträger getestet. Die rückgewinnbaren KBE (log) pro Keimträger sowie die „Reduktionsfaktoren“, basierend auf dem Sofortwert (Nullwert) und den Werten nach entsprechender Expositionszeit (24 h bzw. 48 h) wurden erfasst und für die Quantifizierung der Keimreduktion verwendet. Ausgehend von dem Keimzahlanstieg auf den Kontrollen (Topper 8) wurde die Differenz der „Reduktionsfaktoren“ der Prüfprodukte berechnet.

Ergebnisse

Die orientierenden Untersuchungen zur Keimzahlreduktion der einzelnen Wundaufgaben zeigen den deutlichen Trend, dass insbesondere für die vancomycinresistenten Enterokokken nur ACTISORB SILVER 220 bzw. Plus 150 mikrobizide Effekte aufweist. Für SOFRA TULLE waren Wirkungslücken bei 24 h Exposition mit VR *E. faecalis* und VR *E. gallinarum*, bei 48 h Exposition zusätzlich mit *S. aureus* zu beobachten. Ein ähnliches Bild zeigt sich für ANTIBIO TULLE, das lediglich bei einer Expositionszeit von 24 h mit VR *E. faecalis* tendenziell besser als SOFRA TULLE abschneidet (Tab. 1).

Nach diesen Screeningversuchen haben sich unsere Untersuchungen auf die Wirkung gegen resistente Enterokokken nach 48 h Exposition mit jeweils 3 Keimträgern konzentriert, wobei auch ACTISORB Plus 150 aufgenommen wurde. Dabei ist feststellbar, dass die in Tabelle 1 beobachteten Wirkungslücken bei den VRE nicht so stark ausgeprägt sind. Beide Silber-Aktivkohle-Auflagen ACTISORB SILVER 220 bzw. Plus 150 weisen gegen alle 4 geprüften Bakterienstämme ein homogenes Wirkungsbild mit einer Keimzahlreduktion im Durchschnitt von ca. 1,4 log bzw. 1,0 log gegenüber der Kontrolle auf. SOFRA TULLE und ANTIBIO TULLE weisen bei den VRE nur minimale Keimzahlreduktionen auf, die im Vergleich zu ACTISORB SILVER 220 um

Tabelle 2: Differenzen der Keimzahlreduktion (log) Prüfprodukt – Kontrolle nach 48 h Expositionszeit für *E. faecium* und VRE (Mittelwert aus 3 Keimträgern).

Testkeim	ACTISORB* Silver 220	ACTISORB* Plus 150	SOFRA TULLE	ANTIBIO TULLE
<i>E. faecium</i>	-1,25	-0,88	-0,54	-2,60
VR <i>E. faecium</i>	-1,50	-1,17	-0,16	-0,10
VR <i>E. faecalis</i>	-1,39	-0,92	-0,07	-0,18
VR <i>E. gallinarum</i>	-1,48	-1,06	-0,37	-0,49

VR = vancomycinresistent

> 1 log-Stufe schlechter sind. Lediglich beim ATCC-Stamm des *E. faecium* erzielt ANTIBIO TULLE eine Reduktion von 2,6 log (Tab. 2).

Diskussion

Schlecht heilende, chronische Wunden, größtenteils kolonisiert bzw. infiziert, stellen zunehmend ein erhebliches Problem der klinischen Behandlung dar. Unter dem Gesichtspunkt des Erregerwandels bei den Wundinfektionen sind Antibiotika nicht das Mittel der Wahl zur lokalen Wundbehandlung. Enterokokken sind in den USA jährlich mit rund 110 000 Harnwegsinfektionen, 25 000 Sepsisfällen, 40 000 Wundinfektionen und 1100 Endokarditiden neben *S. aureus* die am häufigsten isolierten Pathogene (1, 2, 3).

Durch die zunehmende Resistenzentwicklung werden immer mehr Wundinfektionen durch VRE beobachtet (4–8).

In einer In-vitro-Studie wurde zum ersten Mal ein direkter Wirksamkeitsvergleich verschiedener lokaler Antiinfektiva gegen vancomycinresistente Mikroorganismen vorgenommen. Dabei wurde die Wirksamkeit von häufig in der Wundtherapie verwendeten antibiotischen Wundauflagen mit der einer Silber-Aktivkohle Auflage in einem quantitativen Keimträgerversuch verglichen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass herkömmliche antibiotische Wundverbände für diese Erreger von Wundinfektionen Wirkungslücken aufweisen. So erzielt ANTIBIO TULLE, ein Wundverband auf der Basis von Neomycin und Polymyxin-B, gegenüber *S. aureus* erwartungsgemäß eine Keimzahlreduktion von 2,6 log-Stufen, gegenüber VRE aber nur im Bereich von 0,7–0,37 log-Stufen. SOFRA TULLE (Wirkstoff: Framycetin) wies eine noch geringere Reduktion gegenüber VRE und deutliche Schwächen gegenüber *S. aureus* auf. Durch Verwendung von Materialien für die keine Resistenzentwicklung bekannt ist, kann dieses Risiko umgangen werden. Die Resultate der beiden untersuchten Silber-Aktivkohle Auflagen sind

Ausdruck der bakteriziden (abtötenden) Wirksamkeit und nicht nur eines bakteriostatischen Effektes. So erfüllt die von uns getestete Silber-Aktivkohle-Auflage die geforderte mikrobizide Wirkung besser als die antibiotischen Vergleichsprodukte. ACTISORB SILVER 220 bzw. Plus 150 erreicht gegenüber VRE Reduktionsfaktoren von 1,39–1,50 log-Stufen bzw. 0,92–1,17 log-Stufen. ACTISORB* SILVER 220 bzw. Plus 150 zeigten keine stamm-spezifischen Unterschiede gegenüber den vier Enterokokkenstämmen, wohingegen starke Differenzen bei den beiden anderen Prüfprodukten auffallen.

Die Ergebnisse der In-vitro-Tests gestatten praxisrelevante Schlussfolgerungen, zumal unter Albuminbelastung und bei 30 °C zur Simulation von Wunden geprüft wurde.

Zu bemerken ist, dass ein weiterer Nachteil beim unkritischen Einsatz von antibiotischen Wundauflagen, insbesondere von Aminoglykosidantibiotika, wie z. B. Neomycin, Framycetin und Kanamycin, häufig beschriebene Kontaktallergien sind (9–11).

Ziel muss es sein, einen massiven Medikamenten-/Antibiotikaeinsatz durch Verbände mit guter Saugfähigkeit und antibakterieller Wirkung in der „Infektionsphase“ zu ersetzen und daran anschließend durch den gezielten Einsatz von Wundantiseptika (12, 13) in Verbindung mit hydrokolloiden Verbänden die Wundheilung zu beschleunigen.

Durch den Einsatz der Aktivkohle mit ihrer extrem großen Oberfläche in Verbindung mit elementarem Silber, das im Gegensatz zu Silbernitrat untoxisch ist, werden Synergieeffekte für eine mikrobizide Wirkung ausgenutzt und zugleich eine physikalische Wundreinigung angeregt (14). Die Schaffung eines physiologischen Milieus kann nur über eine keimfreie Wunde erfolgen.

Im Hinblick auf einen Erregerwandel bei chronisch infizierten Wunden und den guten klinischen Ergebnissen ist ACTISORB SILVER 220 bzw. Plus 150 einer antibiotischen Wundbehandlung vorzuziehen (15).

Literatur

- Emori TG, Gaynes RP: An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 1993; 6: 428–442.
- Haley RW, Culver DH, White JW, Meade WM, Emori TG, Munn VP: The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. Am J Epidemiol 1985; 121: 182–205.
- Harris SL: Definitions and demographic characteristics. In: Kaye D (ed.) Infective endocarditis. New York: Raven Press 1992: 1–18.
- Qadri SMH, Quinibi WY, Al-Ballaa SR, Kadhi Y, Burdette JM: Vancomycin-resistant Enterococcus: a case report and review of literature. Ann Saudi Med 1993; 13: 289–293.
- Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP: Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. Am J Med 1991; 91: 3B-72S–3B-75S.
- Quale J, Landman D, Atwood E: Experience with a hospital-wide outbreak of vancomycin-resistant enterococci. AJIC 1996; 24: 372–379.
- Boyce JM: Vancomycin resistant enterococci: Pervasive and persistent pathogens. Infection Control and Hospital Epidemiology 1995; 16: 676–679.
- Mikos Schild S: VRE – what every health care provider needs to know. Today's Surg Nurse 1998; 20: 13–26.
- Schretlen-Doherty JS, Troutman WG: Tobramycin-induced hypersensitivity reaction. Ann Pharmacother 1995; 29: 704–706.
- Kimura M, Kawada A: Contact sensitivity induced by neomycin with cross-sensitivity to other aminoglycoside antibiotics. Contact Dermatitis 1998; 39: 148–150.
- Rudzki E, Rebandel P: Cross-reactions with 4 aminoglycoside antibiotics at various concentrations. Contact Dermatitis 1996; 35: 62.
- Kramer A, Adrian V, Rudolph P: Antiinfektiöse Therapie sekundär heilender Wunden – Möglichkeiten und Grenzen. Med. Prax. Spezial, Wundheilungsstörungen 1999; 3: 46–55.
- Kramer A, Adrian V, Rudolph P, Lippert H: Explantationstest mit Haut und Peritoneum der neonatalen Ratte als Voraussage-test zur Verträglichkeit lokaler Antiinfektiva für Wunden und Körperhöhlen. Chirurg 1998; 69: 840–845.
- Furr JR, Russell AD, Turner TD, Andrews A: Antibacterial activity of Actisorb Plus, Actisorb and SILVER nitrate. J Hosp Infect 1994; 27: 201–208.
- Williams C: Actisorb Plus. Br J Nurs 1994; 3: 786–788.