



Schmelz U; Schulte C

Etablierung von Standardmethoden zur mikrobiologischen und anwendungstechnischen Validierung von Wundverbänden

Universitätsmedizin Göttingen, Abt. Med. Mikrobiologie, Trinkwasser- und Hygienelabor, Dr.med. Dipl.-Chem. Dipl.-Ing.(FH) Ulrich Schmelz; Humboldtallee 34A; 37075 Göttingen

Abstract

Hintergrund

Die Haut hat unter anderem eine wichtige mechanische und mikrobiologische Schutzfunktion: Sie verhindert ein Zutreten von Umwelt- und Kontaktkeimen in den Organismus. Auf diese Weise werden Infektionen verhindert. Eine Wunde unterbricht diese Schutzfunktion und bahnt Keimen nicht nur einen Weg in den Organismus, sondern bietet auch ideale Umweltbedingungen für die Vermehrung der Keime. Demnach disponiert jede Wunde für eine Infektion, da sie die Determinanten des Eindringens und Vermehrens von Mikroorganismen ermöglicht. Eine aus mikrobiologischer Sicht sichere Wundauflage muß also die biologische Suszeptibilität des Körpers wieder auf ein normales Maß reduzieren, aufgenommene Keime sicher binden und darf dazu diesen Keimen kein verwertbares Substrat zur Verfügung stellen.

Ziel:

Wundauflagen können anhand von drei prinzipiellen Kriterien hinsichtlich ihrer mikrobiologischen Fähigkeiten, bzw. Eigenschaften validiert werden. Diese drei Kriterien sind:
 - ausreichende Sperreleistung, um Kontaminationen der Umgebung, bzw. der Wunde zu vermeiden
 - ausreichende Retentionsleistung, um Keime der Wunde sicher zu binden
 - Abwesenheit von Substraten, sodaß eine sekundäre Proliferation von Mikroorganismen verhindert wird.

Methodik:

Um die Ziele zu prüfen, haben wir 4 einfache mikrobiologische Methoden entwickelt und anhand von fünf marktüblicher Wundauflagen umgesetzt.

Die Wundauflage, die im Hinblick auf die mikrobiologischen Prüfungen die besten Resultate ergab, wurde bezüglich zweier weiterer Praktikabilitäts- und Kompatibilitätsparameter untersucht (Blutresorptionspotential; Kompatibilität mit biofilmlösenden Enzympräparaten)

Ergebnisse:

Es hat sich gezeigt, daß nur wenige der marktüblichen Wundauflagen sämtliche erforderliche Kriterien erfüllen.

Spezielle Problematik bei Biofilmen:

Ein Sonderfall sind Biofilmbildner wie *Pseudomonas aeruginosa*. Da in einem Biofilm die Keime in einem festen Verbund vorliegen sind sie als ortsfest zu betrachten. Dafür haben wir eine weitere Methode entwickelt, um diesen Umstand zu berücksichtigen.

An einem künstlichen Biofilm wurde geprüft, in wie weit sich ein Biofilm durch handelsübliche Mittel auflösen läßt und welchen Einfluß diese Mittel auf die oben angeführten Kriterien Retention und Substrat haben.

1. Einführung

Definition Wunde: Eine Wunde ist eine „Trennung des Gewebzusammenhangs an äußeren oder inneren Körperoberflächen mit oder ohne Substanzverlust“ (Riede&Schäfer: Allg. und spezielle Pathologie)

Problematik:

o Verlust der physiologischen Barrierefunktion der Körperoberfläche

Folge:

- o Da die Barrierefunktion unterbrochen ist, besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko (Suszeptibilität)
- o Eine Eintrittspforte für Hautkeime ist gegeben
- o Mikroorganismen können als Schmierinfektionen in die Wunde gelangen

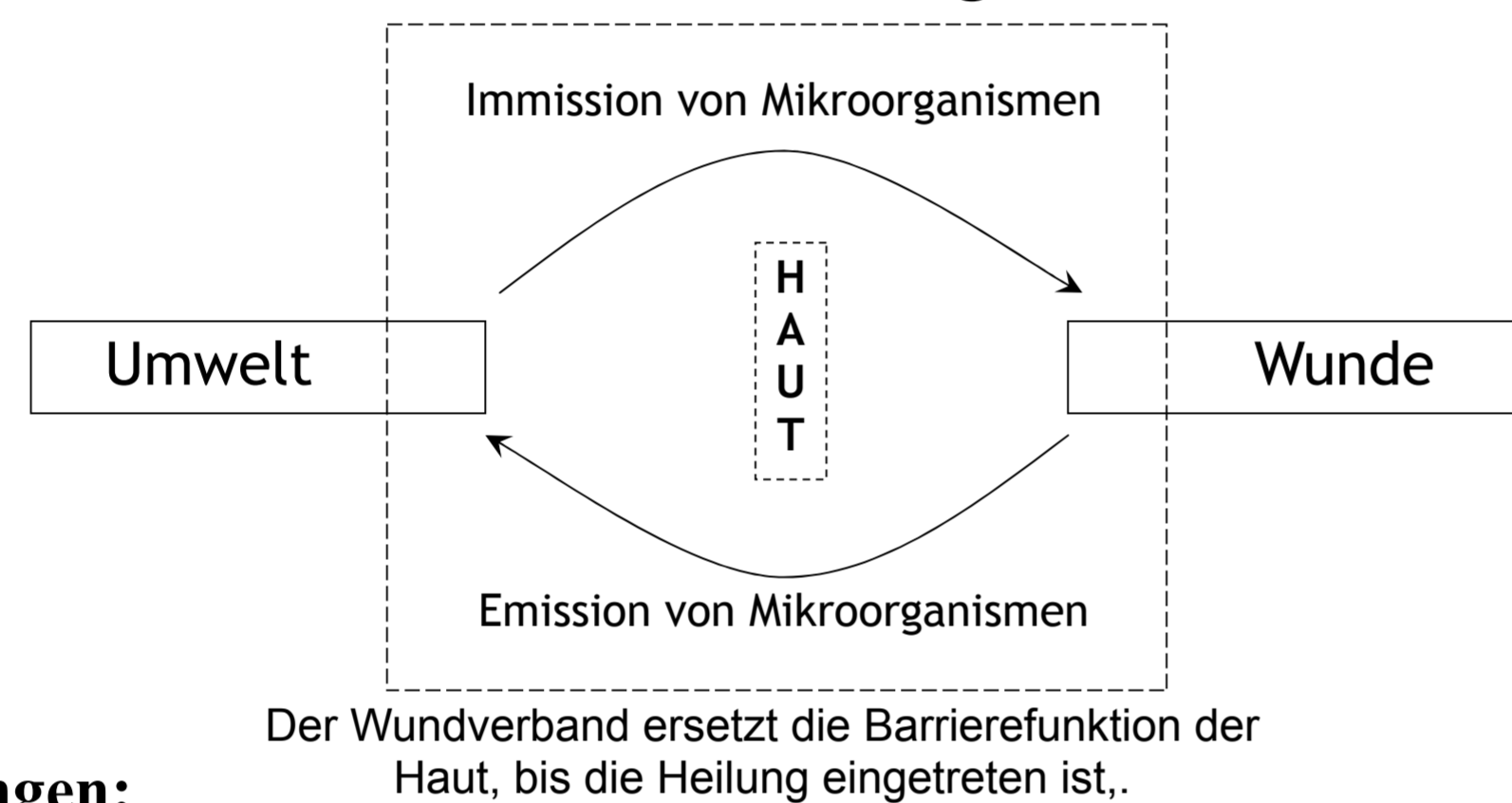
Infektion = Aktives oder passives Eintreten und Vermehren von Mikroorganismen unter Durchbrechen der natürlichen Barrieren.

Resultat: Gefahr von Wundinfektionen.

Lösung: Verwendung eines adäquaten Wundverbandes

Was ist ein adäquater Wundverband?

- o Ersatz der Hautbarriere
- o Ermöglichen und Fördern des Heilungsprozesses bis die Hautbarriere wiederhergestellt ist; der Wundverband soll die 3 Phasen der Wundheilung zulassen.



Wundheilungsstörungen:

- o Sind in vielen Fällen durch Infektionen bedingt
- o Primäre Infektion = Infektion durch initiales Schadensereignis (septische Unfallwunden)
- o Sekundäre Infektion = Infektion einer primär aseptischen Wunde (z.B. Operationswunde) während der Heilung; oft nosokomial bedingt (postoperative Wundinfektion)

Nosokomialinfektionen in Deutschland:

- o Ca. 500.000 Fälle / Jahr; davon ca. 15.000 Fälle tödlich (Vergleich: 4.200 Verkehrstote)
- o Ca. 75.000 postoperative Wundinfektionen
- o Kostenschätzung: Ca. 10.000€ pro Fall = 750 Mio. € pro Jahr!

4. Methodik einer Validierung

4.1 Mikrobiologische Parameter (Testkeime: *Staphylococcus aureus* und *E.coli*)

- o Retentionsleistung einer Keimsuspension 1:1; die Keimsuspension auf dem Boden einer Plasma-Lösung darf durch einen Druck von 30N/cm² nicht mehr ausgepresst werden
- o Sperrvermögen der Deckschicht
- o Logarithmischer Reduktionsfaktor der Deckschicht („Filterwirkung“ der Deckschicht; Barriere)
- o Wiederverkeimungspotential des Resorptionskerns

4.2 Praktikabilitäts- und Kompatibilitätsparameter:

- o Blutresorptionspotential
- o Kompatibilität mit Enzympräparaten bei Besiedelung der Wunde mit biofilmbildenden Mikroorganismen (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*)

Geprüfte Produkte:

- o Produkt 1: Vliesmaterial mit Gelabsorber
- o Produkt 2: Standard-Vliesmaterial
- o Produkt 3: Polyurethan-Schaum
- o Produkt 4: Polyurethan-Schaum mit Silberimprägnierung
- o Produkt 5: Superabsorber auf reiner Gel-Basis mit BTBS-Deckschicht(wasserdampfdiffusionsfähig) und einer dem Heilungsstadium der Wunde angepaßten Wundauflageschicht.

5. Ergebnisse:

5.1 Ergebnis der Validierung der mikrobiologischen Parameter:

Parameter	Produkt 1	Produkt 2	Produkt 3	Produkt 4	Produkt 5
Resorptionsleistung	~100%	90%	90%	90%	~100%
Dichtigkeit der Deckschicht	-	-	-	-	+
Log. Reduktionsfaktor Deckschicht	0,2 (-)	0,2 (-)	n.b.	n.b.	7,3 (+)
Abwesenheit mikrobiol. Substat	+	+	+	+	+

Nur Produkt 5 erfüllt die erforderlichen mikrobiologischen Eigenschaften eines Wundverbandes in adäquater Weise. Die übrigen Produkte weisen eine nicht vollständig keimdichte Deckschicht und eine unzureichende „Filterwirkung“ der Deckschicht auf. Bei Produkt 5 passiert statistisch nur jeder 7,3 millionste Keim die Deckschicht, was einer Sterilfiltration gleich kommt. Dadurch besteht hier eine suffiziente Barriere, die eine Keimverschleppung verhindert.

Ausblick

Es ist geplant, weitere Untersuchungen mit mikrobiostatischen Wirkstoffen durchzuführen, um eine zusätzliche Keimhemmung in der

Wunde zu überprüfen. Ferner soll durch die Anwendung von mineralisierenden Stoffen eine positive Auswirkung auf die Wundheilung geprüft werden. Des weiteren wird die Aktivität von proinflammatorischen Matrix-Metalloproteinasen in Abhängigkeit verschiedener Wundversorgungsregime im Wundexsudat bestimmt, so daß hypothetisch ein Surrogatparameter für den Heilungsverlauf etabliert wird

matorischen Matrix-Metalloproteinasen in Abhängigkeit verschiedener Wundversorgungsregime im Wundexsudat bestimmt, so daß hypothetisch ein Surrogatparameter für den Heilungsverlauf etabliert wird

2. Anforderungen an einen „optimalen Wundverband“:

- o Feuchtes Heilungsmilieu; das Milieu muß an das jeweilige Heilungsstadium adaptiert sein
- o Resorption überschüssiger Exsudate (seröse Exsudate und Blut; einschließlich der freigesetzten Gewebskinine)
- o Wasserdampfdiffusionsfähigkeit, um Mazerationen zu vermeiden
- o Keimhemmende Eigenschaften; das Resorptionsmaterial darf kein Substrat für Mikroorganismen darstellen
- o Keimdichtigkeit; Vermeidung von Immissionen in die Wunde (nosokomiale Infektionen) bei gleichzeitiger Vermeidung von Emissionen aus der Wunde heraus (Unterbrechung von Infektionsketten).

3. Aufbau einer Wundauflage:

Deckschicht

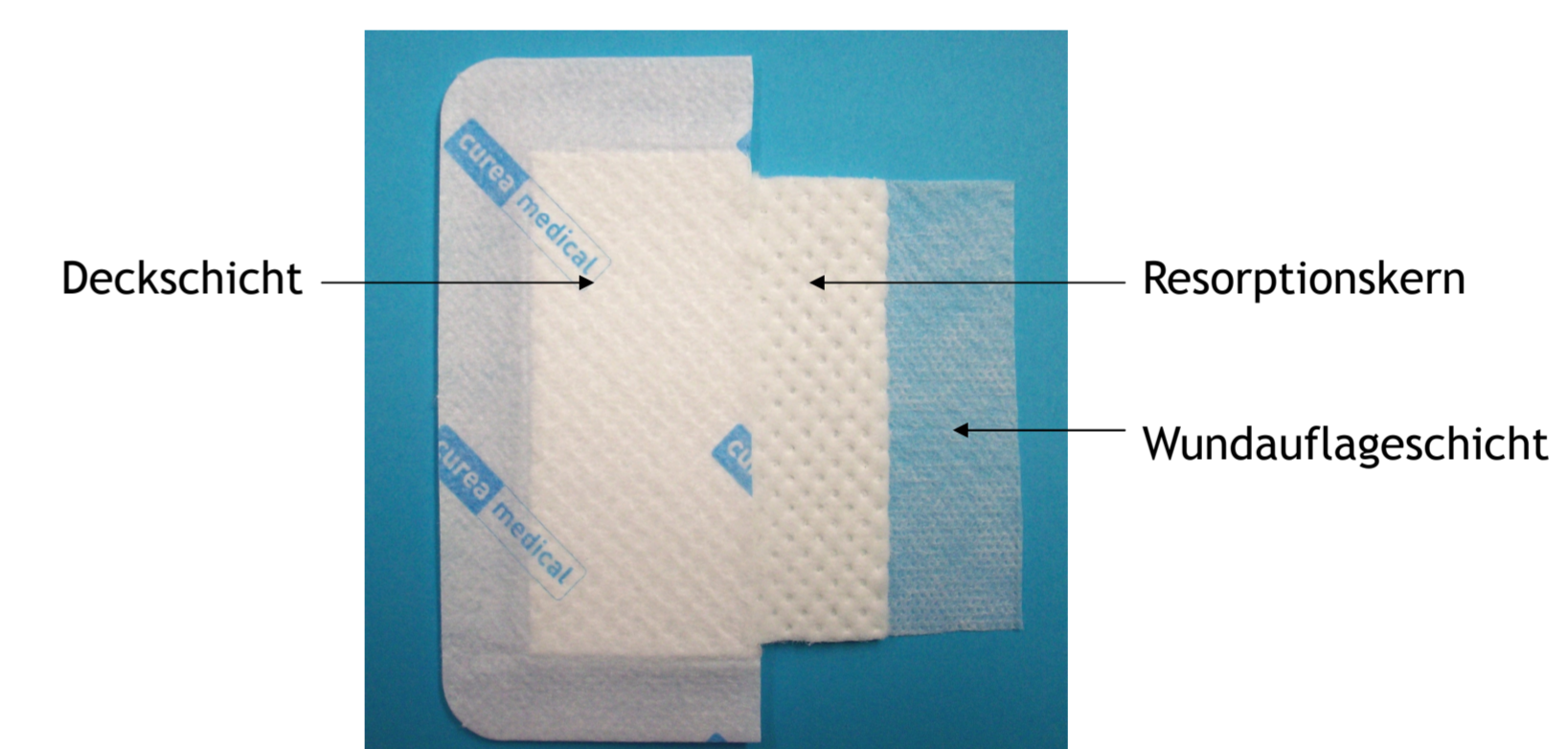
- o Anforderung: keimdicht, wasserdampfdiffusionsfähig

Resorptionskern

- o Anforderung: soll Exsudate irreversibel binden; muß frei von Substraten sein

Wundauflageschicht

- o Anforderung: keimdurchlässig; soll eine Keimanreicherung in einer septischen Wunde vermeiden; muß biologisch inert und dem Wundheilungsstadium angepaßt sein.



Jeder Bestandteil der Wundauflage ist ein kritischer Kontrollpunkt!

Folge: Es müssen Standardparameter rekrutiert werden, die eine vergleichende Bewertung von Wundauflagen bezüglich der unter Punkt 2 dargestellten Eigenschaften ermöglichen.

5.2 Ergebnis der Validierung der Praktikabilitäts- und Kompatibilitätsparameter:

Untersucht wurde nur der Wundverband, der die besten Eigenschaften bezüglich der mikrobiologischen Parameter aufwies (Produkt 5).

Blutresorptionspotential:

- o Die Resorption von Citrat-Blut erfolgte bei Produkt 5 im Verhältnis 1:1; folglich kommt es bei einer Nachblutung der Wunde nicht zu einer Anreicherung von Blut in der Wunde, welches die Granulationsphase stören würde.
- o Innerhalb von 24 Stunden erfolgt im Resorptionskern der Wundauflage keine Hämolyse; folglich werden keine proinflammatorischen Gewebskinine freigesetzt.

Kompatibilität mit Enzympräparaten:

- o Am Tierhaut-Modell (Schweinehaut) wurde nachgewiesen, daß eine Gelmatrix im Rahmen einer *Pseudomonas aeruginosa*-Besiedelung durch parallele Anwendung von Enzympräparaten verflüssigt werden kann und so der Resorption zugeführt wird.
- o Adäquate Präparate sind z.B. Iruxol® (*Clostridium histolyticum*-Exsudat) oder Prontosan®. Eine Anwendung von Iruxol® führt innerhalb von 45 bis 60 Minuten zu einer Verflüssigung der Gelmatrix, anschließend kann mit Prontosan® gespült werden und der Wundverband aufgebracht werden.
- o Bei tieferen Wunden kann Iruxol® auch unter Okklusionsbedingungen durch den Wundverband eingesetzt werden.

6. Zusammenfassung

Ein „optimaler Wundverband“ ist durch folgende drei Haupteigenschaften gekennzeichnet, die durch die von uns etablierten Parameter ermittelt werden können.

Wasserdampfdiffusionsfähig und keimdurchlässig (Ersatz der Hautbarriere):

- o keine Rekontaminationsgefahr bei aseptischen Wunden
- o keine Kontaminationsgefahr bei septischen Wunden

Resorption problematischer Begleitsubstanzen:

- o Keime werden 1:1 in den Resorptionskern überführt, Blut (Nachblutungen) ebenfalls
- o Eine Gelmatrix (z.B. bei *Pseudomonas aeruginosa*-Besiedelung) kann durch zusätzliche Anwendung von Enzympräparaten verflüssigt und resorbiert werden

Produktauswahl in Abhängigkeit der Wundheilungsstadien:

- o Der Hersteller des Produktes 5 bietet zudem für jede Wundheilungssituation ein an das Heilungsstadium angepaßtes Produkt an.