

Antimikrobielle Oberflächen zur Infektionsprävention

Werk- und Wirkstoffe, Prüfverfahren
sowie rechtliche und regulatorische
Rahmenbedingungen

VDI-Statusreport
April 2020

Vorwort

Dieser Statusreport erfasst den aktuellen Stand mikrobiologischer, biotechnologischer und werkstoffbasierter Verfahren für das Management hygienisch relevanter Oberflächen, bewertet sie hinsichtlich der Praxisrelevanz und gibt Empfehlungen für Anwender und Hersteller.

Als Einstieg wird ein Überblick zu Technologien und Prüfverfahren für Hygienemaßnahmen gegeben, bei denen antimikrobielle Materialien/Substanzen, massive Oberflächen und Oberflächenbeschichtungen eingesetzt werden.

Der Statusreport ermöglicht in Abhängigkeit von der Anwendung, dem Werkstoff und Wirkstoff eine weitgehend praxisnahe Leistungsbeurteilung der antimikrobiellen Oberfläche zur Infektionsprävention. Auf Basis neuer Prüfansätze werden erste Handlungsempfehlungen für Hersteller und Betreiber abgeleitet, damit diese unter Berücksichtigung gesteigener rechtlicher und regulatorischer Anforderungen und der Nutzen-Risiko-Abwägung geeignete praxisrelevante Prüfverfahren auswählen können.

Der Einsatz antimikrobieller Oberflächentechnologien sowie ihre Wirksamkeitsprüfung sind durchaus kontroverse Themen, zu denen weltweit geforscht wird und neue Erkenntnisse entstehen. Dieser Statusreport spiegelt den aktuellen Arbeits- und Kenntnisstand einer Arbeitsgruppe im VDI-Fachausschuss „Management hygienisch relevanter Flächen in medizinischen Einrichtungen“ wider, erhebt aber keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Um dem dynamischen Wissenszuwachs Rechnung zu tragen, sollen neue Erkenntnisse künftig als Fortschreibung in den Statusreport mit aufgenommen werden. Abschließend sei nochmals darauf hingewiesen, dass antimikrobiell wirksame Oberflächen derzeit als ergänzende Barriere zur Unterstützung der Flächenhygiene (Reinigung und Desinfektion) dienen und diese Maßnahmen nicht ersetzen.

Düsseldorf im April 2020



Prof. Dr. med. Clemens Bulitta
Vorsitzender des VDI-Fachausschusses
„Management hygienisch relevanter Flächen
in medizinischen Einrichtungen“



Prof. Dr. Dirk Höfer
Mitglied im VDI-Fachausschuss
„Management hygienisch relevanter Flächen
in medizinischen Einrichtungen“ und
Leiter des Autorenteam der Arbeitsgruppe

Mitglieder des VDI-Fachausschusses „Management hygienisch relevanter Flächen in medizinischen Einrichtungen“

Prof. Dr. Clemens Bulitta, HS Amberg-Weiden, Institut für Medizintechnik (Vorsitzender des Fachausschusses)

Dr.-Ing. Inka Dreßler, TU Braunschweig, Institut für Baustoffe, Massivbau und Brandschutz

Dr. Jürgen Gebel, Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit, Universität Bonn

Dr. Stefan Haas, Siemens Healthineers AG, Erlangen

Dipl.-Ing. Susanne Harpel, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Universitätsklinikum Gießen

Dipl.-Ing. Markus Heid, Canon Medical Systems GmbH, Neuss

Prof. Dr. Dirk Höfer, Pädagogische Hochschule Freiburg, Institut für Alltagskultur, Bewegung und Gesundheit

Dr.-Ing. Ariane Jungmeier, Siemens Healthineers AG, Erlangen

Prof. Dr.-Ing. Marc Kraft, TU Berlin, Fachgebiet Medizintechnik

Dr.-Ing. Ute Müller, BMP Competence GmbH, Alsdorf

Dr. Klaus Ockenfeld, Deutsches Kupferinstitut e.V., Düsseldorf

Nina Passoth, life sciences communications, Berlin

Dipl.-Ing. Thomas Riedel, Canon Medical Systems GmbH, Neuss

Dipl.-Ing. Holger Scholl, Hitachi Medical Systems Logistics and Services, Krefeld

Dr. Simone Schulte, Evonik Resource Efficiency GmbH, Essen

Dr. Martin Seifert, Siemens Healthineers AG, Kemnath

Stefan Thal, Drägerwerk AG, Lübeck

Dipl.-Ing. (FH) Marc Thanheiser, Robert Koch-Institut, Berlin

Dr. Frank Wille, HYBETA GmbH, Münster

Dr. Frank Wolschendorf, HTK Hygiene Technologie Kompetenzzentrum GmbH, Bamberg

Autorenteam der Arbeitsgruppe

Prof. Dr. Clemens Bulitta

Prof. Dr. Dirk Höfer (Leiter Autorenteam)

Nina Passoth

Dr. Simone Schulte

Dr. Martin Seifert

Inhalt

Leistungsbeschreibung antimikrobieller Oberflächen	3
1 Zusammenfassung	4
2 Material	5
2.1 Passive Beschichtungen	6
2.2 Aktive Materialien	7
3 Wirkmechanismen antimikrobieller Substanzen	9
3.1 Antimikrobielle Wirkung passiver Oberflächen	9
3.2 Wirkmechanismen aktiver Oberflächen	10
3.2.1 Antimikrobielle Wirkung kontaktaktiver Oberflächen	10
3.2.2 Antimikrobielle Wirkung ionenfreisetzender Oberflächen	11
3.3 Ausblick auf Zukunftstechnologien	13
4 Rechtliche und regulatorische Rahmenbedingungen	14
5 Bewertung praxisrelevanter Prüfverfahren für Hygienemaßnahmen	16
5.1 Hintergrund	16
5.2 Grundlegender Aufbau der Prüfverfahren und Wirkprinzipien der Agenzien	16
5.3 Einstufung international üblicher (normativer) Methoden	19
5.4 Experimentelle Prüfverfahren	21
5.5 Alternative, nicht kulturelle Methoden	23
6 Fazit und Ausblick	29

1 Zusammenfassung

Um das Risiko der Verbreitung von pathogenen Erregern über Berührungsoberflächen zu verringern, werden – neben Maßnahmen zur Standardhygiene – antimikrobielle Technologien und Werkstoffe genutzt. In Abhängigkeit von der angewandten Technologie und den chemisch-physikalischen Möglichkeiten der beteiligten Komponenten (Material, Wirkstoff, Imprägnierungsverfahren) kann eine Wirksamkeit der Oberflächen gegen diverse Mikroorganismen entweder durch Nutzung von massiven Materialien mit intrinsischer antimikrobieller Eigenschaft oder durch Beschichtung wie auch Imprägnierung mit antimikrobiellen oder antiadhäsiven Stoffen erzielt werden.

Die antimikrobielle Ausstattung von Oberflächen erfolgt insbesondere in hygienesensiblen Bereichen. Anwendungsbereiche sind vor allem Oberflächen von medizintechnischen Geräten und Bedarfsgegenstände in Krankenhäusern sowie in Einrichtungen des ambulanten Gesundheits- und Sozialwesens. Hinzu kommen Oberflächen im öffentlichen Raum, im Lebensmittelsektor und in der Tierhaltung. Die Betrachtung von Berührungsoberflächen über das Gesundheitswesen hinaus entspricht dem sektorübergreifenden, interdisziplinären One-Health-Ansatz, der die enge Zusammenarbeit zwischen der Human- und Veterinärmedizin als Voraussetzung für die Erhaltung und Förderung der Gesundheit von Mensch und Tier, für die Einsparung von Ressourcen und den Erhalt einer intakten Umwelt verfolgt. Der Statusreport ermöglicht in Abhängigkeit von der Anwendung, dem Werkstoff und Wirkstoff eine weitgehend praxisnahe Leistungsbeurteilung der antimikrobiellen Oberfläche zur Infektionsprävention.

Generell gilt für antimikrobielle Oberflächen: Sie dienen zur Ergänzung der Flächenhygiene und ersetzen die im einrichtungsspezifischen Hygieneplan ausgewiesenen Hygienemaßnahmen (Reinigung, Desinfektion) nicht. Daher sind sowohl Reinigungs- als auch Desinfektionsmaßnahmen zur Basishygiene weiterhin entsprechend der einrichtungsindividuellen Hygienepläne durchzuführen und die Vorgaben der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) zu berücksichtigen.

Rechtliche und regulatorische Anforderungen sehen einen produkt- und anwendungsspezifischen Nachweis der Wirksamkeit vor, zum Teil bis hin zur Bewertung einer spezifischen Infektionsprävention. Auf der Laborebene kommen zur Wirkungsbeurteilung antimikrobiell wirksamer Oberflächen daher unterschiedliche, für den jeweiligen Anwendungsfall ausgewählte

Methoden zur Anwendung. Die Wirkmechanismen antimikrobieller Substanzen werden, soweit bekannt, im Report vorgestellt. Die derzeit existierenden normativen Vorgaben werden jedoch den vielfältigen Fragestellungen, Anforderungen bzw. Anwendungsfällen vor allem aus der klinisch infektiologisch relevanten Sicht nicht voll gerecht: Es ist mit normativen Methoden bisher nicht möglich, den Beitrag antimikrobiell wirksamer Produkte zur Unterbrechung von Infektionsketten zu bewerten oder eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen, da ihr Prüfaufbau die Praxisanwendung nicht berücksichtigt. Dies betrifft z. B. verschmutzte Oberflächen, Austrocknung, Mischpopulationen, Umweltorganismen sowie die Ausbildung von Überdauerungsformen (z. B. viable but not culturable, VBNC). Vielen Firmen ist daher unklar, wie eine praxisnahe Prüfung antimikrobieller Oberflächen aussehen kann. Demgegenüber finden sich weltweit in Forschungs- und Entwicklungslaboren eine Vielzahl experimenteller Prüfansätze, die neue Möglichkeiten der Bewertung antimikrobieller Oberflächen eröffnen: Diese benötigen jedoch zunächst eine technologische Bewertung, um ihre Grenzen und Einsatzgebiete wissenschaftlich zu erfassen und sie den interessierten Industriezweigen zur Verfügung zu stellen.

Es ist zu beachten, dass passende Prüfmethode immer in Abhängigkeit von dem postulierten Wirkmechanismus auszuwählen sind. Auch sollten Prüfmethode gewählt werden, die deutlich mehr Anwendungsbezug zeigen als die derzeitigen normierten Verfahren. Die bekannten praxisrelevanten Prüfverfahren für Hygienemaßnahmen werden im Statusreport vorgestellt und bewertet. Die bisher noch experimentellen Methoden sollten alsbald standardisiert und etabliert werden, um dem Entwickler, Hersteller und Anwender gleichermaßen die notwendige, praxistaugliche, hygienische Sicherheit zu bieten.

Eine zukunftsfähige optimierte Hygiene im Gesundheitswesen benötigt Labor-, Feld-, und Benchmarktests, die dabei helfen, die Wirksamkeit von antimikrobiellen Werk- und Wirkstoffen, auch im Zusammenspiel mit neuen Reinigungsprozessen, exakt zu bewerten. Mit Blick auf das drängende Problem steigender Resistenzen ist die Politik gefordert, notwendige Forschungsprojekte zu ergänzenden Hygienemaßnahmen zu fördern und zu finanzieren. Dabei sollten auch das Mikrobiom betreffende Fragen verbindlich aufgenommen werden. Gleiches gilt für Untersuchungen, die klären, inwiefern antimikrobielle Oberflächen die Resistenzentwicklung beschleunigen und/oder verstärken sowie zur Verringerung der Organismenvielfalt beitragen können.

2 Material

Unter dem Begriff der antimikrobiellen Oberflächen sind Materialien und Substanzen zusammengefasst, die das Wachstum und die Vermehrung von Mikroorganismen begrenzen oder verhindern.

Im Bereich von Forschung und Entwicklung wie auch in der derzeitigen industriellen Fertigung stehen antimikrobielle Oberflächen aufgrund eines breiten Wirkungsspektrums im Fokus. Diese Flächen unterscheiden sich zum Teil stark in ihrer Wirksamkeit aufgrund des zugrunde liegenden Wirkmechanismus. Die Mehrheit der aktuell eingesetzten antimikrobiell wirkenden Substanzen basiert auf Hydrogelen, Polyethylenglykol (PEG), anorganischen und organischen (Nano-)Partikeln, antimikrobiellen Peptiden (AMP) und quaternären Ammoniumverbindungen (QAC) [1]. Durch chemische Modifikationen und Kombinationen der einzelnen Wirkstoffe erweitert sich das Feld der antimikrobiellen Substanzen noch einmal.

Eine im Rahmen des EU-COST-Netzwerks AMiCI (Anti Microbial Coating Innovations) durchgeführte Literaturrecherche in Bezug auf antimikrobielle Substanzen und Beschichtungen und die zugrunde liegende antimikrobielle Strategie hat gezeigt, dass sich

rund 30 % der Publikationen auf silberbasierte Systeme, 17 % auf Chitosan und 14 % auf Titan fokussieren. Kupfer- und zinkbasierte Beschichtungen spielen im Forschungsumfeld aktuell eher eine untergeordnete Rolle (5 % und 4 %) [2]. Von Beschichtungen abzugrenzen sind Oberflächen von monolithischen Materialien, z. B. reines Kupfer und Kupferlegierungen in Form von Werkstoffen [67]. Die breite Forschung zu dieser Materialklasse fand bei der Auswertung durch AMiCI keine Berücksichtigung.

Grundsätzlich werden antimikrobielle Materialien nach ihrem zugrunde liegenden Wirkmechanismus nach „aktiv“ (Wirkstoff freisetzend sowie kontaktaktiv) und „passiv“ klassifiziert (vgl. Bild 1). Das Oberflächendesign (chemische oder strukturelle Modifikation der Oberfläche) ist hierbei von großer Bedeutung. Die Struktur bzw. Topografie können beispielsweise den hygienischen Zustand der Oberfläche in vorteilhafter Weise beeinflussen, z. B. durch eine Verringerung der mikrobiellen Beladung. Dabei liegt auf der Verschleißeigenschaft der Oberflächen ein besonderes Augenmerk, da diese erheblich die Anschmutzung und Reinigbarkeit beeinflusst [3; 4]

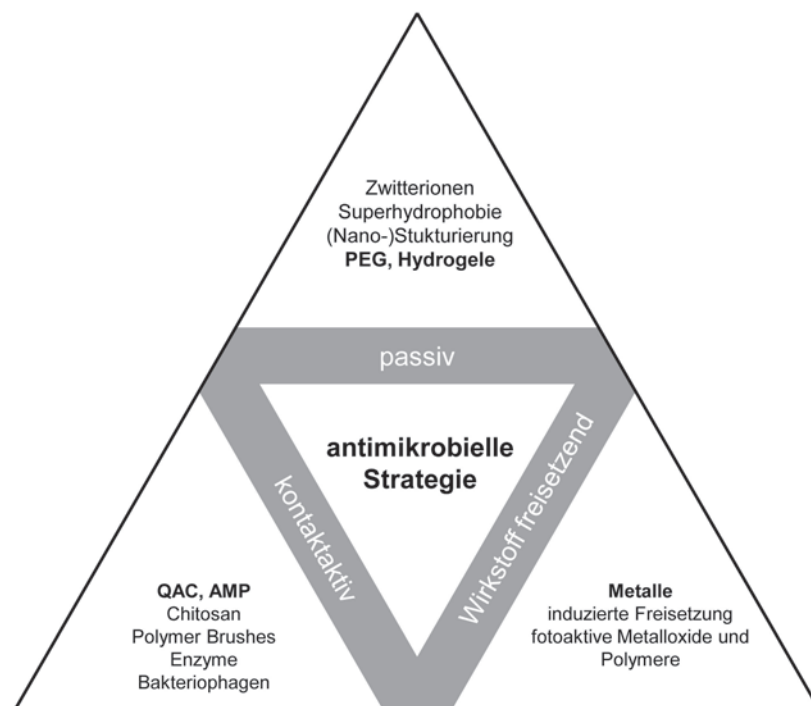


Bild 1. Etablierte (fett hervorgehoben) und potenziell anstehende (normal) Strategien für antimikrobielle Wirkstoffe (in Anlehnung an [1])

PEG	Polyethylenglykol
QAC	quaternäre Ammoniumverbindungen
AMP	antimikrobielle Peptide

Es ist daher essenziell, dass multidisziplinäres Fachwissen in den Entwicklungsprozess einfließt. Nur so können aus mikrobiologischer und werkstoffwissenschaftlicher Perspektive

- mögliche Wechselwirkungen zwischen der Oberfläche und den in der jeweiligen Umgebung am wahrscheinlichsten vorkommenden Mikroorganismen bewertet,
- Verschleißmechanismen charakterisiert und
- für die Aufbereitung geeignete Reinigungs- und Desinfektionsmittel festgelegt werden.

Darüber hinaus spielen Realisierbarkeit, Produktionskosten und Verträglichkeit mit herkömmlichen Beschichtungssystemen und deren Eigenschaften eine große Rolle. Damit hat auch der gesamte Herstellungs- und Fertigungsprozess einen erheblichen Einfluss auf die Wirksamkeit der antimikrobiellen Oberflächen (z. B. thermische Vernetzungsprozesse, Einbettung partikulärer Stoffsysteme in, sowie deren Partikelverteilung an der Oberfläche, ionische Wechselwirkung).

Für die Anwendung hygienisch relevanter Oberflächen in der Infektions- und Kontaminationsprävention müssen bestimmte Anforderungen an die antimikrobiellen Eigenschaften erfüllt werden, die praxisnahe Prüfungen berücksichtigen sollten:

- mechanische und chemische Beständigkeit
- breites Wirkungsspektrum gegenüber Viren, Bakterien und Pilzen
- schneller antimikrobieller Wirkungseintritt innerhalb von 5 min bis 60 min mit hoher Reduktion mit mindestens drei Log₁₀-Stufen
- Wirksamkeit an der Grenzfläche fest/gasförmig
- Langzeiteffekt über die Lebensdauer einer Beschichtung bzw. Wirkverlust bei schadhafter Beschichtung
- Wirksamkeit auch bei organisch und anorganisch verschmutzter Oberfläche (z. B. Fett, Blut, Schweiß, Partikel)
- keine Förderung der Ausbildung von Resistenzen
- kein Allergisierungspotenzial
- keine adversen Effekte auf Mensch und Umwelt (auch nach dem Lebenszyklus)

Ebenfalls zu beachten ist, dass die verwendeten antimikrobiellen Substanzen auch bei Langzeitwirkung grundsätzlich für Mensch (einschließlich besonders

anfälliger Patientengruppen wie Neonaten und Immunsupprimierte) und Umwelt toxikologisch unbedenklich sein müssen. Außerdem müssen – außer bei massiven Werkstoffen (die mit dem Wirkstoff gleichzusetzen sind) – die Wirkstoffe so in das behandelte Material eingebunden sein, dass sie nicht undefiniert freigesetzt werden (z. B. ausgasen) und über den Lebenszyklus permanent zur Verfügung stehen. Letztlich muss gewährleistet werden, dass bei der Entsorgung der behandelten Materialien, z. B. in Müllverbrennungsanlagen, keine Schadstoffreste entstehen.

Der Fokus des Statusreports liegt auf den antimikrobiellen Materialien und deren chemischen Modifikationen, die derzeit in der Praxis bereits genutzt werden bzw. am weitesten wissenschaftlich untersucht sind. Der zugrunde liegende Wirkmechanismus bzw. die Wirkung auf Mikroorganismen sowie etablierter Prüfmethoden zur antimikrobiellen Wirksamkeit stehen dabei im Vordergrund. Wo erforderlich, wird auf Beschichtungstechnologien aus Gründen der Vollständigkeit eingegangen. Die nachfolgenden Angaben bezüglich der Wirksamkeit können nur als orientierend angesehen werden, da eine valide realitätsnahe Prüfmethode bislang nicht zur Verfügung steht.

2.1 Passive Beschichtungen

Die Oberflächeneigenschaften wie Rauheit, Oberflächenenergie (z. B. Benetzbarkeit) und der Gehalt an Nährstoffen wie auch an toxischen Substanzen (z. B. Restmonomere) beeinflussen zum Teil sehr stark die Anhaftung (Adhäsion) der Bakterien und die damit mögliche einhergehende Ausbildung eines Biofilms (Bild 2).

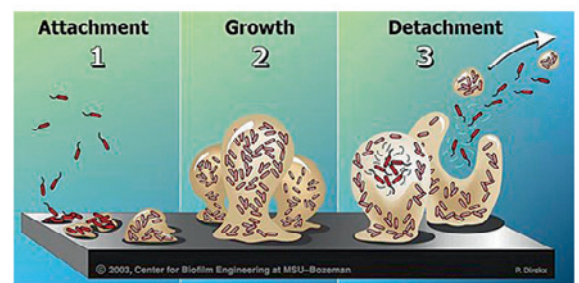


Bild 2. Schematische Darstellung der Phasen während der Ausbildung eines Biofilms auf einer Substratoberfläche [5]

Bei passiven Beschichtungen wird unter anderem die Strategie verfolgt, durch eine maßgeschneiderte Oberflächenstrukturierung oder Funktionalisierung die Kontaktkraft zwischen Mikroorganismen und der Beschichtung zu reduzieren (Anti-Adhäsion). Dadurch können Bakterien leicht von der Oberfläche entfernt werden, noch bevor sich ein Biofilm ausbilden kann.

Darüber hinaus werden verschiedene Technologien gezielt miteinander kombiniert. So können beispielsweise in eine antiadhäsive Oberfläche Wirkstoff freisetzen Materialien eingebettet oder gezielt die Oberflächenenergie erniedrigt und die Polarität einer Oberfläche erhöht werden. Dadurch ist es möglich, die Benetzbarkeit und somit die Anhaftung von Bakterien deutlich zu reduzieren. Beispielsweise sind die bakteriellen Adhäsionskräfte auf einer nanostrukturierten, hydrophilen Aluminiumoberfläche um den Faktor 4 geringer als im Vergleich zur elektropolierten Oberfläche desselben Materials [6].

Die Nanostrukturierung und Hydrophilierung von Oberflächen mittels Polystyrol-Nanofasern in Kombination mit einer Plasmabehandlung zur Aktivierung der Oberfläche resultiert in einer geringeren Anhaftung von Mikroorganismen [1].

Polymere Hydrogele (z. B. Polyacrylsäure (PAA), Polyethylenglykol (PEG)) bilden die Basis für eine Vielzahl an unterschiedlichen Modifikationen. Von Hydrogelen abgeleitete und mit Metall-Nanopartikeln, Metalloxid-Nanopartikeln, Chitosan-Partikeln oder AMPs funktionalisierte Beschichtungen oder Materialverbände weisen antimikrobielle Eigenschaften auf [7]. Die Einordnung in die Kategorie der passiven antimikrobiellen Wirkstoffe hängt von den intrinsischen Materialeigenschaften ab. Technisch werden funktionalisierte Hydrogele bereits als Membranen, Wirkstofftransportsysteme oder Wundauflagen eingesetzt [7].

2.2 Aktive Materialien

Anorganische Substanzen

Zu den aktiven Materialien zählt jene Gruppe an Substanzen, bei welchen der Wirkstoff an der Oberfläche der Substanz freigesetzt wird und dadurch an die Umgebung abgegeben werden kann. Die wohl bekannteste Technologie basiert auf der Verwendung von metallbasierten (Nano-)Partikeln, die durch geeignete Beschichtungsverfahren auf einer Oberfläche appliziert oder in eine Oberfläche integriert werden. Freigesetzte Metallionen (z. B. Ag^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+} -Ionen) stellen in diesem Fall den Wirkstoff dar. Bei partikulären Wirksubstanzen wird die antimikrobielle Aktivität maßgeblich von der Synthesemethode der Pulver und der daraus resultierenden Eigenschaften wie Partikelgröße, Form oder Partikelmorphologie sowie der von der Verarbeitungstechnologie abhängigen Einbringung der Partikel in die Oberfläche beeinflusst. Weiterführende Informationen zur Nutzung von Nanopartikeln finden sich unter anderem im VDI-Statusreport zur Keimreduzierung im klinischen Umfeld [8].

Wie bereits einleitend erwähnt unterscheiden sich metallbasierte, partikuläre Stoffsysteme von monolithischen Metalloberflächen. Der zugrunde liegende Wirkmechanismus ist zwar der gleiche wie bei den entsprechenden Metallpartikeln, jedoch verbraucht sich der Wirkstoff nicht über die Einsatzdauer.

Für Metalloxide wie Titanoxid (TiO_2), Zinkoxid (ZnO), Magnesiumoxid (MgO) oder den frühen Übergangsmetalloxiden wie Molybdänoxid (MoO_3), Wolframoxid (WO_3) oder Zinkmolybdat (ZnMoO_4) wird ebenfalls eine breite antimikrobielle Wirksamkeit berichtet [9]. Die Wirkmechanismen sind dabei jedoch zum Teil unterschiedlich und können beispielsweise eine auf fotokatalytische Aktivität der eingesetzten Substanzen und der daraus resultierenden Bildung von freien Radikalen oder der Erzeugung energiereicher Oberflächen zurückgeführt werden.

Eine weitere Gruppe innerhalb der anorganischen Substanzen sind Si-Polymere, z. B. Polysiloxane. Analysen an mit quaternären Ammoniumsalzen modifizierten Block-Copolymeren zeigten eine antibakterielle Aktivität. Superhydrophobe Beschichtungen auf Basis von Siloxanen und Fluorosiloxanen zeigen eine sehr geringe Adsorption der Proteinschicht und behindern dadurch effektiv die Ausbildung eines Biofilms [10].

Beschichtungen auf Basis von Kohlenstoff-Nanoröhrchen (CNT), Graphenoxid (GO) oder „diamond like carbon“ (DLC) zeigen eine antibakterielle Wirkung und eine geringe Zytotoxizität. Aktuell wird noch untersucht, ob diese Materialien als kontaktaktiv oder Wirkstoff freisetzend einzustufen sind [1]. CNTs lassen sich zwar einfach in Polymere bzw. polymere Oberflächen einbinden, zeigen jedoch eine geringere antimikrobielle Aktivität als vergleichsweise Beschichtungen auf Basis von GO. Auch lässt sich durch Kombination mit anderen antimikrobiell wirksamen Substanzen wie Chitosan, einer chemischen Modifikation von CNTs oder einer Erhöhung der Länge der Nanoröhrchen zusätzlich die Aktivität steigern [1].

Organische Substanzen

Im Gegensatz zu den metallischen oder metalloxidischen (Nano-)Partikeln weisen organische (Nano-) Partikel eine geringere Temperaturstabilität auf und können daher nur bei spezifischen Beschichtungstechnologien Anwendung finden. Aufgrund der antimikrobiellen Eigenschaften dieser Materialklasse ist diese ebenfalls in den Fokus von Forschung und Entwicklung gerückt.

Das aus dem Exoskelett von Krustentieren oder den Zellwänden von Pilzen synthetisierte Polysaccharid Chitosan wird häufig in Form von Nanopartikeln in

Oberflächen eingebracht und zeigt auch in Kombination mit anderen antimikrobiellen Substanzen eine breite antibakterielle, antivirale und fungizide Kontaktwirkung [11].

Quaternäre Ammoniumverbindungen (QAV) wie Benzalkonium- oder Cetrimoniumchlorid sind bekannte Desinfektionsmittel. Bei kontaktaktiven Beschichtungen kommen QAVs als auf der Oberfläche immobilisierte Moleküle zum Einsatz. Kontaktaktive Substanzen oder Beschichtungen zeichnen sich dadurch aus, dass erst nach Kontakt mit dem Organismus oder Virus die antimikrobielle Wirkung entfaltet und somit der Wirkstoff nicht ständig an der Oberfläche freigesetzt wird.

Eine Umsetzungshürde für diese Technologie besteht gegenwärtig noch darin, dass organische antimikrobielle Moleküle an Aktivität verlieren, sobald diese an eine Oberfläche gebunden sind. Um zu gewährleisten,

dass die Moleküle die Außenhüllen der Bakterien, Pilze oder Viren erreichen können und sich keine sterische Hinderungsprobleme ergeben, werden diese entweder an eine flexible, kovalent gebundene Polymerkette (polymer brush) angedockt (Spacer-Effekt) oder direkt an Nanofasern angebunden, z. B. Cellulose, CNTs oder Silika [1].

Hyperverzweigte Polyethylenimine (PEI) und Modifikationen (z. B. N-Alkylierung, Umsetzung von primären oder sekundären Aminen in tertiäre Amine oder über Metallnanopartikeln) kommen ebenfalls auf verschiedenen organischen, anorganischen, natürlichen, synthetischen, monolithischen, porösen Oberflächen einschließlich kommerzieller Kunststoffe, Textilien und Glas zum Einsatz. Darüber hinaus haben Untersuchungen an bestimmten Materialkombinationen gezeigt, dass die Inaktivierung von pathogenen und antibiotikaresistenten Stämmen ohne Resistenzbildung erfolgt [11].

3 Wirkmechanismen antimikrobieller Substanzen

Beeinflusst ein Wirkprinzip Mikroorganismen negativ in deren Vitalität wird die Substanz als antimikrobiell wirksam bezeichnet. Richtet sich die antimikrobielle Wirkung gegen Bakterien wird sie als bakterizid bezeichnet. Bei Pilzen werden entsprechend die Begriffe „levurozid“/„fungizid“, bei Viren „viruzid“ verwendet. (Länderspezifische Unterschiede sind zu beachten, ab wann ein Wirkstoff als wirksam bezeichnet werden darf.)

Zudem werden im Kontext der antimikrobiellen Wirksamkeit im englischen Sprachraum häufig die Begrifflichkeiten „efficacy“, „effectiveness“ oder „efficiency“ verwendet. Generell beschreibt der Begriff „efficacy“ die Wirksamkeit des Wirkstoffs unter kontrollierten klinischen oder Laborbedingungen. Während mit „effectiveness“ die Wirkung unter Praxisbedingungen, also im realen Umfeld bezeichnet wird. Der Begriff „efficiency“ charakterisiert wiederum die Effizienz der Oberfläche und stellt einen Zusammenhang zur Wirtschaftlichkeit der eingesetzten antimikrobiellen Technologie her. Falls nicht anders gekennzeichnet, ist im weiteren Verlauf der Ausführungen mit antimikrobieller bzw. antibakterieller Wirksamkeit der Begriff der „efficacy“ gemeint.

3.1 Antimikrobielle Wirkung passiver Oberflächen

Wie im vorangegangenen Abschnitt bereits erwähnt, erfolgt die generelle Einteilung der Materialien anhand der jeweiligen antimikrobiellen Technologie. Je nachdem wie der antimikrobielle Wirkstoff in die Oberfläche eingebunden ist, kann sich der zugrunde liegende Wirkmechanismus unterscheiden. Aus Bild 3

geht hervor, dass bei passiven Materialien die mikrobielle Besiedlung allein durch eine gezielte physikalische Modifikation der Oberfläche eingeschränkt bzw. verhindert wird.

Nanostrukturierte Oberflächen - Superhydrophob

Superhydrophobe Oberflächen (Kontaktwinkel $\theta > 150^\circ$) werden dem Lotuseffekt aus der Natur nachempfunden. Das Blatt der Lotusblume hat eine hierarchisch aufgebaute Mikro-/Nanostruktur. Unter realen Bedingungen hängt die Adhäsion von Mikroorganismen fast immer von der Bildung einer Proteinschicht auf der Oberfläche und dem Vorhandensein von Adhäsionsstellen auf dieser gebildeten Proteinschicht ab (z. B. organische Beladung wie Fingerabdruck, Blut, Speichel) [13]. Durch die superhydrophoben Oberflächeneigenschaften in Kombination mit einer Nanostrukturierung und z. B. Polyzwitterionen kann die Ausbildung der Proteinschicht reduziert werden [14; 15]. Da die Primäradhäsion von Proteinen der Startpunkt einer mikrobiellen Besiedlung ist, wird eine Biofilmbildung verhindert bzw. verzögert [10; 16; 17]. Aufgrund der geringen Adhäsionskräfte ist auch die Reinigbarkeit von superhydrophoben Oberflächen sehr gut. Weitere interessante Antiadhäsions- und antimikrobielle Ansätze finden sich in der Natur (Geckofuß [18], nanostrukturierte Zikadenflügeloberfläche [19]).

Allerdings ist der Materialverschleiß bei allen nanostrukturierten Oberflächen vor allem bei häufigen Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen im medizinischen Umfeld ein bisher in der Praxis ungelöstes Problem.

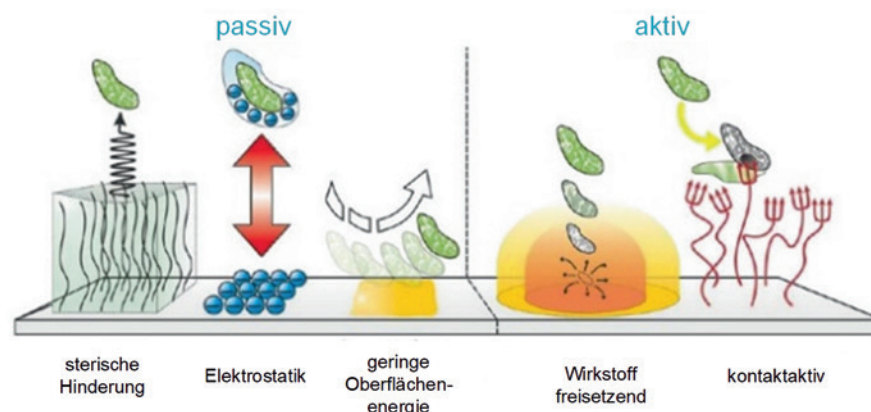


Bild 3. Wirkmechanismen antimikrobieller Oberflächen [12]

Zwitterionische polymere Ketten (polymer brushes)

Zwitterionische polymere Ketten (polymer brushes) besitzen hydrophile und hydrophobe Domänen, die die Adhäsion von Bakterien an eine Oberfläche verzögern oder sogar verhindern. Der Wirkmechanismus wird so beschrieben, dass die hydrophilen Bereiche von einer Hydrathülle umgeben sind, die die Proteinadsorption verhindert. Die Adhäsionskräfte sind so schwach, dass die Bakterien die Oberfläche nicht als solche „erkennen“, in der Wasserphase bleiben und dadurch empfindlicher gegenüber Antibiotika bzw. Bioziden sind [20]. Zwitterionische polymere Ketten können Bakterienzellen also nicht inaktivieren, sondern verhindern nur ihre Anheftung und damit die weitere Vermehrung. Zur Abtötung von Krankheitserregern müssten entsprechend antimikrobiell wirksame Partikel, z. B. Silber, eingebettet werden [21]. Für den Einsatz im medizinischen Umfeld muss die Praxistauglichkeit dieser Technologie noch bestätigt werden, auch da Bakterien in der Regel eingebettet in organischen Verschmutzungen (Blut, Speichel, Hautschuppen etc.) auftreten und nicht vollkommen frei und zugänglich sind.

3.2 Wirkmechanismen aktiver Oberflächen

Generell lassen sich die Funktionsmechanismen antimikrobiell wirkender Substanzen nach deren Wirkung auf Mikroorganismen wie folgt einteilen:

- Zerstörung oder Vernetzung der Zytoplasmamembran
- Zerstörung der Struktur von Eiweißen
- Hemmung/Inaktivierung der Zellwand-, Nukleinsäure- und Proteinbiosynthese und der Synthese von extrazellulär polymeren Substanzen (EPS)
- Schädigung des Erbguts (Nukleinsäuren)
- Hemmung der Zell-Zell-Kommunikation

Die Geschwindigkeit der Inaktivierung für Bakterien hängt von dem Abtötungsmechanismus und der Konzentration des Wirkstoffs ab: Je weiter der Wirkstoff zur Entfaltung seiner Wirksamkeit in die Bakterienzelle eindringen muss, desto länger ist die benötigte Kontaktzeit. Eine Zerstörung der Zytoplasmamembran geschieht z. B. innerhalb von Minuten, während die Störung oder Unterbrechung des Stoffwechsels der Mikroorganismen meist erst nach Stunden zur Inaktivierung führt. Entsprechend verlangsamt sich die Abtötungsgeschwindigkeit, wenn die Konzentration des Wirkstoffs auf der Oberfläche gering ist. Für den

Einsatz in der Praxis gilt, dass der Wirkstoff in ausreichend hoher Konzentration auf der Oberfläche vorhanden sein muss, um eine inaktivierende Wirkung zu entfalten. Um einen langfristigen Effekt zu gewährleisten, muss unabhängig vom Wirkmechanismus darauf geachtet werden, dass die abgetöteten Mikroorganismen regelmäßig von der Oberfläche zu entfernen sind. Die tote Biomasse kann zum einen den antimikrobiellen Effekt maskieren, zum anderen bietet sie organisches Substrat für neu eingetragene Mikroorganismen.

Daher sind sowohl Reinigungs- als auch Desinfektionsmaßnahmen zur Basishygiene weiterhin entsprechend der einrichtungsindividuellen Hygienepläne durchzuführen.

3.2.1 Antimikrobielle Wirkung kontaktaktiver Oberflächen

Quarternäre Ammoniumverbindungen (QAV)

Die antimikrobielle Aktivität von quaternären Ammoniumverbindungen wird generell über die Länge der N-Alkylkette beeinflusst. So zeigen kürzere Kettenlängen eine optimale Wirkung gegen grampositive Bakterienstämme, während Alkylgruppen mit mehr Kohlenstoffatomen eine bessere Wirkung gegen gramnegative Bakterien zeigen. Die Aktivität basiert dabei auf der elektrostatischen Wechselwirkung zwischen positiv geladenen Bestandteilen der Substanz und der negativ geladenen Bakterienmembran sowie der Denaturierung von Strukturproteinen und Enzymen im Membrankern [11].

In der Praxis ist es schwierig, QAVs in Beschichtungen einzubinden, ohne dass sie ihre Wirksamkeit verlieren. Die meisten Formulierungen enthalten anionische Bindemittel wie hydrofunktionelle Polyakrylate oder Polyester, die mit den QAVs koagulieren und so ihre Wirksamkeit maskieren. Außerdem müssen die Wirkstoffe durch geeignete Beschichtungsformulierungen an die Oberfläche kommen, um sich an der Grenzfläche fest/gasförmig ausrichten zu können. Um dieser Herausforderung zu begegnen, werden die bioziden Gruppen wie QAVs oder antimikrobielle Proteine (AMP) über Polymerketten oder Zellulose als Nanofasern an die Beschichtungen gebunden („Spacer Effect“). Dies gewährleistet, dass die Moleküle die Zytoplasmamembran der Bakterien erreichen und sterische Effekte verhindert werden, um antimikrobiell zu wirken [22 bis 24].

Für den Einsatz in der Praxis muss gewährleistet sein, dass die Wirkung auch nach mechanischer und chemischer Reinigung bestehen bleibt bzw. sich nach Abraasion der obersten Schichten, die Wirkstoffe erneut ausrichten können. Zudem ist die ökologische und toxikologische Bedenklichkeit zu berücksichtigen.

Bakteriophagen, antimikrobielle Peptide

Antimikrobielle Peptide (AMPs) bestehen typischer Weise aus kationischen und hydrophoben Aminosäuren mit einer Gesamtlänge von 12 bis 50 Peptideneinheiten. Der genaue Wirkungsmechanismus von AMPs ist noch unbekannt. Es wird angenommen, dass sie durch ihre positive Ladung die negativ geladene bakterielle Zellmembran permeabilisieren. Studien zeigen aber auch, dass einige AMPs die Transkription, Translation oder andere Prozesse wie die DNA-, RNA- und Proteinsynthese oder auch die bakterielle Zellwandsynthese hemmen können. Die Herstellung von AMPs kann im Bereich von 1.000 Euro/kg bis 1.000.000 Euro/kg liegen. AMPs lassen sich ebenfalls an Polymerketten anbinden. AMPs zeigen ein breites Wirkungsspektrum gegen Bakterien und Pilze und gelten als zuverlässige, wenn auch kostenintensivere Alternative für antibiotika-beschichtete Medizinprodukte [1].

Eine etwas kostengünstigere und ebenfalls neue Alternative ist die Immobilisierung von Bakteriophagen (Viren) auf Oberflächen. Diese sind wirtsspezifisch und können ein breites Wirtsspektrum über mehrere Bakterienstämme oder -arten haben. Die Anlagerung von Bakteriophagen an eine Oberfläche kann durch Sorption, elektrostatische Bindung und kovalente Bindung erreicht werden [25].

Die beiden alternativen Ansätze sind jedoch im medizinischen Bereich eher für den Einsatz bei Implantaten oder Kathetern geeignet, da sie zur Entfaltung ihrer Wirksamkeit ein physiologisches Milieu (Feuchtigkeit, pH-Wert, Salzgehalt) brauchen. Darüber hinaus sind die „Biomoleküle“ anfällig für proteolytischen Abbau.

3.2.2 Antimikrobielle Wirkung ionenfreisetzender Oberflächen

Massive Oberflächen, die antimikrobiell wirksame Ionen freisetzen, haben den Effekt einer dauerhaften Wirkung, da das monolithische Material über die Lebensdauer des Produkts aktive Reagenzien abgibt. Oberflächenbeschichtungen mit Metallpartikeln haben hingegen eine zeitlich begrenzte Wirkung, da der Ionenfluss endlich ist und die Beschichtung durch Beschädigung an Wirksamkeit verlieren kann.

Kupfer

Kupfer, Kupferlegierungen und Beschichtungen mit Kupferpartikeln besitzen antimikrobielle Eigenschaften sowohl gegen grampositive wie gramnegative Bakterien [53; 57; 59]. Darüber hinaus verbraucht sich der Wirkstoff nicht über die Einsatzdauer und es ist ein antimikrobieller Effekt auch bei verschmutzter Oberfläche nachweisbar [26].

Mindestens vier verschiedene Erklärungsmuster werden derzeit weltweit untersucht:

- Kupfer bewirkt, dass organische und anorganische Zellbestandteile durch die Außenmembran von Bakterien austreten.
- Kupfer stört das osmotische Gleichgewicht.
- Kupfer bindet sich an Proteine, die kein Kupfer benötigen.
- Kupfer verursacht oxidativen Stress, indem es Wasserstoffperoxid erzeugt.

Für die Kupferwirkung wird von einer physikalischen Reaktion ausgegangen, die dem ansonsten biochemisch gleichen Wirkmechanismus wie bei entsprechenden Metallpartikeln vorgeschaltet ist („Batterie-Kurzschluss-Effekt“) [26]. Bekannt ist, dass sich im Inneren von abgetöteten Bakterien Kupferionen nachweisen lassen. Wie das Kupfer ins Innere der Zellen gelangt, ist noch unklar, ebenso, wie der bakterizide Prozess ausgelöst wird. In Laborversuchen konnte nachgewiesen werden, dass Bakterien nur dann inaktiviert werden, wenn diese in direktem Kontakt mit der kupferhaltigen Oberfläche stehen. Einzelne Kupferionen in einer Flüssigkeit reichen dafür oft nicht aus [27].

Im Gegensatz zu anderen metallischen oder organischen, ausschließlich toxischen Stoffen, steuert Kupfer als Biometall bei allen Lebensformen viele zentrale Prozesse des Zellstoffwechsels. Mechanismen der zellulären Homöostase (z. B. Kupferimport und -export) werden seit einigen Jahren intensiv erforscht und sukzessive aufgeklärt. Eine Überfrachtung des „Entsorgungsmechanismus“ der Zellen gilt als Ursache der Inaktivierungseigenschaft von Kupfer. Genau diese Überversorgung wird durch den Kontakt bakterieller Zellen mit Kupfer erreicht. Die Kombination aus „Kupferüberversorgung“ der Bakterienzelle mit „Multi-Targeting“, bei dem Kupfer an vielen Stellen des Bakterien-Stoffwechsels eingreifen kann, macht das Element zu einem unspezifischen – nicht nur auf ein oder zwei Angriffspunkte beschränkten – Wirkstoff [28]. Allerdings gibt es einige Untersuchungen, die belegen, dass es durch eine längere Exposition mit

Kupfer zur Ausbildung von Toleranzen und Resistenzen kommt, vor allem durch die Entwicklung von „Efflux-Systemen“.

Kupfer(nano)partikel

Im Gegensatz zur Verwendung von massivem Kupfermaterial können Lacke Kupfer(nano)partikel enthalten. Um eine bessere Verteilung an der Oberfläche zu erlangen und um die Freisetzung der antimikrobiell wirksamen Kupferionen zu verzögern, werden Kupferpartikel z. B. mit Silikapartikeln überzogen und so in die Lacke einformuliert. Die Anwesenheit von Kupferionen führt zur Erhöhung der Membranpermeabilität, Deaktivierung der Atmungskette von Bakterien und Störung der Funktion von Enzymen/Proteinen.

Silber

Die bakteriziden Mechanismen von Silber-Nanopartikeln sind noch immer nicht vollständig aufgeklärt und daher Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Bei gramnegativen Bakterien wie *E. coli* werden durch die Silberionen (Ag^+ -Ionen) sogenannte „Pits“ in der Zellwand erzeugt, die die Membranpermeabilität erhöhen und die Atmungskette deaktivieren [11; 29]. Darüber hinaus basiert die antimikrobielle Wirkung von Silberionen unter anderem auf der Reaktion mit Thiolgruppen (Sulfhydrylgruppen: $-\text{SH}$). Thiolgruppen sind in einer Reihe von Enzymen und anderen Proteinen enthalten, die durch die Bindung an Ag^+ in ihrer Funktionsweise beeinträchtigt werden [30]. Die viruziden Eigenschaften von Silber werden auch auf ihre Bindung mit $-\text{SH}$ -Gruppen zurückgeführt.

Allerdings sind im Kontext der Silbertechnologie noch wichtige Punkte wie die Definition der minimalen Hemm-Konzentration (MHK – die niedrigste Konzentration eines Wirkstoffs, bei dem die Vermehrung von Mikroorganismen mit bloßem Auge nicht wahrgenommen werden kann), das Auftreten von Resistenzen und Nebenwirkungen auf den Menschen zu klären [31]. Es wurde schon in den 1980er-Jahren gezeigt, dass eine längere Exposition mit Silber beaufschlagten Ionenaustauschern zu einer Adaptation der Bakterien-Biozönose führen kann und große Konzentrationen an Ag^+ -Ionen toleriert werden können [32]. Ungeachtet der antimikrobiellen Eigenschaften von Silber sind bei Anwendungen auf verletzter Haut wie Wunden auch die zytotoxischen Eigenschaften im Rahmen von Prüfungen zur Biokompatibilität zu berücksichtigen [33].

In situ generierte Radikale

Eine Alternative zu den sich verbrauchenden Bioziden sind (foto-)katalytisch aktive Substanzen wie TiO_2 , das bei UV-Strahlung reaktive Sauerstoffspezies (ROS) bildet. Die wichtigsten sind

- das Hyper- oder Superoxid-Anion (O_2^-),
- das Hydroxyl-Radikal ($\bullet\text{OH}$),
- Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und
- Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$).

Die Anwesenheit der ROS bewirken oxidativen Stress bei den Mikroorganismen, das heißt, dass die organischen Moleküle von außen nach innen oxidiert werden. Zunächst also wird die Zellmembran porös bis hin zur Zerstörung der DNA. TiO_2 ist als Weißpigment in vielen Fassadenfarben enthalten, die natürlicherweise UV-Strahlung ausgesetzt sind. In medizinischen Einrichtungen müssten die Oberflächen aktiv mit UV Licht aktiviert werden, was nicht immer anwendbar ist.

Deshalb konzentriert sich die derzeitige Forschung auf die Verschiebung der fotokatalytischen Aktivität solcher Beschichtungen in Richtung des sichtbaren Lichtbereichs, z. B. über den Effekt der Oberflächenplasmonenresonanz durch Zugabe von Silber-Nanopartikeln [34] oder Molybdän [35]. In bestimmten Kristallmodifikationen konnte fotokatalytische Aktivität auch im sichtbaren Licht nachgewiesen werden. Wenn eine Kombination von lichtempfindlichen Farbstoffen wie Kristallviolett mit antimikrobiellen ZnO -Nanopartikeln in Polymeroberflächen eingebaut wurde, konnte eine synergistische fotokatalytische antimikrobielle Aktivität mit typischen weißen Lichtquellen in Krankenhausumgebungen nachgewiesen werden [34]. Es wird angenommen, dass die stärkere antimikrobielle Wirksamkeit durch den Triplett-Zustand des Farbstoffs verursacht wird und nicht durch eine Erhöhung der Konzentration von ROS [36]. Durch die Bildung von ROS ergibt sich in der Praxis das Problem, dass das in der Regel organische Bindemittel der Beschichtungen abgebaut wird.

Metalloxid-Lewis-Säuren

Mit Metalloxid-Lewis-Säuren wie MoO_3 oder WO_3 ausgestattete Oberflächen besitzen ebenfalls eine breite antimikrobielle Wirkung [37]. Ihr Wirkmechanismus beruht auf der In-situ-Erzeugung von H_3O^+ -Ionen durch die Reaktion mit Feuchtigkeit aus der Luft [9; 38]. Die so angesäuerten Oberflächen haben einen pH-Wert von 4,5 bis 5,5.

H_3O^+ -Ionen diffundieren in das Innere der Zellmembran und beeinflussen das pH-Gleichgewicht und die Transportsysteme der Zelle negativ [9].

3.3 Ausblick auf Zukunftstechnologien

Der Vollständigkeit halber soll erwähnt werden, dass sich weitere Technologien in der Entwicklung befinden, die aber noch sehr weit von der praxisrelevanten Anwendung entfernt sind. Dazu gehört die Einbettung von (Nano-)Partikeln wie

- Carbon Nanotubes (CNTs),
- Graphene or Diamond like Carbons (DLCs),
- Carbon quantum dots (CDs),
- Eisenoxide (z. B. Fe_3O_4 -Nanopartikel oder SPIONs (superparamagnetisches Eisenoxid)) [11].

Weiterhin wird am Einsatz von mikrobiologischen Stoffwechselprodukten geforscht wie Quorum-sensing- und Quorum-quenching-Molekülen oder auch an der Beeinflussung des Mikrobioms auf einer Oberfläche. Hierbei sollen Oberflächen mit nicht pathogenen Mikroorganismen ausgestattet werden, wodurch sich Pathogene nicht vermehren können.

4 Rechtliche und regulatorische Rahmenbedingungen

Die Medizinprodukteverordnung MDR 2017/745 schreibt im Anhang I, Kapitel II vor, dass die Produkte und ihre Herstellungsverfahren so ausgelegt werden, dass ein Infektionsrisiko für Patienten, Anwender und Dritte ausgeschlossen oder so gering wie möglich gehalten wird. Daraus lässt sich die Forderung nach einem quantifizierbaren Ausmaß der Infektionsprävention herleiten. Eine solche Quantifizierung wird beispielsweise im Rahmen einer klinischen Bewertung erforderlich, denn Auslobungen und spezielle Produktmerkmale müssen auf Daten beruhen, die objektiv nachvollziehbar und prüfbar sind. Bei der konkreten Umsetzung dieser Forderung verweist die MDR zwar auf harmonisierte Normen, doch aktuell sind diese, wie in Abschnitt 5 dieses Statusreports dargelegt, technisch nicht geeignet, eine Quantifizierung der Infektionsprävention zu ermöglichen.

Weiterhin kommen bei der Hygiene von Medizinprodukten

- das Infektionsschutzgesetz (IfSG),
- die Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung – MPBetreibV),
- die „Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten“ der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Stand: 2012, ergänzt 2018) und
- Normen für das Aufbereiten von Medizinprodukten (z. B. VDI 5700 Blatt1) sowie für die Herstellerangaben in der Gebrauchsanweisung

zur Anwendung. Auch die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA empfahl in einer 510 K premarket notification (Submissions for Medical Devices that include antimicrobial agents, draft guidance), zur Beurteilung antimikrobieller Produktoberflächen im Gesundheitswesen die klinische Nutzung zu simulieren, das heißt die vorgesehene Praxisanwendung zu berücksichtigen und

- Temperatur,
- Körperflüssigkeit,
- Dynamik der Umgebung sowie

- die Kontaktzeit der Mikroorganismen mit dem Körper anzupassen.

Auch das RKI sieht Risiken bei der Auslobung antimikrobieller Oberflächen wie einer möglichen nachlassenden Wirksamkeit durch

- Abnutzung von antimikrobiellen Beschichtungen oder Verschmutzung,
- Kreuzreaktionen mit chemischen Substanzen,
- Förderung der Resistenzbildung,
- ungeklärte Öko-/Humantoxizität sowie
- Vermittlung einer falschen Sicherheit und
- Vernachlässigung der evidenzbasierten Standardhygiene [39].

Diese Risiken lassen sich jedoch nicht auf alle Wirkstoffklassen verallgemeinern, sondern müssen im konkreten Fall der Nutzung einer spezifischen Hygienemaßnahme individuell ermittelt werden [40]. Weiterhin fordert die aktuelle EU-Biozidprodukte-Verordnung 528/2012 (BPR) in den entsprechenden Leitlinien zur Wirksamkeitsbewertung (Guidance on the Biocidal Products Regulation – Volume II Efficacy – Assessment and Evaluation (Parts B + C)) einen abgestuften Prüfprozess zur Wirksamkeitsbeurteilung antimikrobieller Oberflächen. Demnach sollten die Produkte zunächst unter relevanten Bedingungen geprüft werden (Feuchte und Temperatur), um den „Proof of principle“ zu belegen. Anschließend soll die praktische Anwendung im Labor unter praxisnahen Bedingungen simuliert werden, um die Dauer des Effekts, die Dauer bis zum Wirkeintritt oder den Einfluss von Reinigungsvorgängen und Alterungsprozessen zu beurteilen. Sofern eine Aussage zu einem gesundheitlichen Nutzen eines Produkts getroffen wird, fordern die Leitlinien unter Umständen in einem dritten Schritt Feldstudien zum Wirksamkeitsnachweis.

Betrachtet man z. B. die Lieferkette in der Lackindustrie, so steht am Anfang der Hersteller des antimikrobiellen Additivs, das im Rahmen des „Biozidrechts“ verkehrsfähig sein muss. Das antimikrobielle Additiv wird vom Lackhersteller in einen antimikrobiellen Lack einformuliert. Der Hersteller muss diese Formulierung als Biozidprodukt zulassen, sofern

keine Übergangsregelungen zur temporär zulassungsfreien Verkehrsfähigkeit anwendbar sind. Der industrielle Verwender, der mit dem antimikrobiellen Lack z. B. Möbel, Türklinken und Lichtschalter ausstattet, stellt damit sogenannte „behandelte Waren“ her. Diese sind im Fall der Auslobung einer bioziden Funktion oder bei Vorliegen entsprechender Vorschriften in der Genehmigung des enthaltenen Wirkstoffs kennzeichnungspflichtig. Allerdings ist festzustellen, dass Produkte, die bislang in Deutschland als „behandelte Waren“ angesehen worden sind, z. B. ein Hundebett mit einem Insektizid, ein T-Shirt, ein Schlafsack mit Repellentwirkung oder beschichtete Türklinken (nicht jedoch Türklinken aus massivem Kupfer, die aufgrund ihrer intrinsischen antimikrobiellen Wirkweise nicht als „behandelte“ Ware gelten), von vielen anderen Mitgliedsstaaten als Biozidprodukte identifiziert werden (siehe CA-May18-Doc.6.1.b [41]). Das würde den Zulassungsaufwand in Deutschland noch einmal stark erhöhen. Für die Forschung an und Entwicklung von neuen Biozidprodukten beinhaltet die Biozidprodukteverordnung Sonderregelungen gemäß Artikel 56, um entsprechend erforderliche Arbeiten unabhängig von der Verkehrsfähigkeit des jeweiligen Wirkstoffs oder Produkts zu ermöglichen. Ein hoher zeitlicher und finanzieller Aufwand der Genehmigung von neuen antimikrobiellen Wirkstoffen und der Zulassung von Biozidprodukten bzw. Biozidproduktfamilien gepaart mit der Unsicherheit, wie man die antimikrobielle Wirkung der Oberflächen nachweisen soll, lassen viele Lackhersteller davor zurückschrecken, antimikrobielle Beschichtungen zu entwickeln oder Anwender antimikrobielle Beschichtungen einzusetzen. Dazu kommt die Unsicherheit, was als Biozidprodukt und was als behandelte Ware qualifiziert wird, denn falls z. B. auch antimikrobiell ausgestattete Krankenhausmöbel separate Biozidprodukte wären, wäre der Einsatz von antimikrobiellen Beschichtungen nicht mehr wirtschaftlich.

Mittels der gesetzlichen Regelungen der Biozidprodukteverordnung wird gewährleistet, dass Biozide sowohl wirksam gegen Schadorganismen sein müssen und dennoch insbesondere hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf Gesundheit und Umwelt sicher gehandhabt werden können. Andererseits stellt die Biozidprodukteverordnung eine Innovationsbremse für die Entwicklung neuer antimikrobieller Technologien dar [42].

Die Biozidprodukteverordnung definiert:

- Biozidprodukte (Art. 3 Abs. 1 Bst. a):
 - jeglichen Stoff oder jegliches Gemisch in der Form, in der er/es zum Verwender gelangt, und der/das aus einem oder mehreren Wirkstoffen besteht, diese enthält oder erzeugt, der/das dazu bestimmt ist, auf andere Art als durch bloße physikalische oder mechanische Einwirkung Schadorganismen zu zerstören, abzuschrecken, unschädlich zu machen, ihre Wirkung zu verhindern oder sie in anderer Weise zu bekämpfen;
 - jeglichen Stoff oder jegliches Gemisch, der/das aus Stoffen oder Gemischen erzeugt wird, die selbst nicht unter den ersten Gedankenstrich fallen und der/das dazu bestimmt ist, auf andere Art als durch bloße physikalische oder mechanische Einwirkung Schadorganismen zu zerstören, abzuschrecken, unschädlich zu machen, ihre Wirkung zu verhindern oder sie in anderer Weise zu bekämpfen.
- behandelte Waren (Art. 3 Abs. 1 Bst. l):
 - alle Stoffe, Gemische oder Erzeugnisse, die mit einem oder mehreren Biozidprodukten behandelt wurden oder denen ein oder mehrere Biozidprodukte absichtlich zugesetzt wurden.

5 Bewertung praxisrelevanter Prüfverfahren für Hygienemaßnahmen

5.1 Hintergrund

Im Krankenhaus erworbene (nosokomiale) Infektionen und antimikrobielle Resistenzen haben sich zu einer weltweiten Bedrohung entwickelt. Basierend auf den Daten des europäischen HAI-Netzwerks für Krankenhausinfektionen (Healthcare-associated Infections Surveillance Network) infizieren sich in Europa jährlich etwa 3,2 Millionen Patienten nach einem Aufenthalt in Gesundheitseinrichtungen und etwa 37.000 Personen versterben als direkte Konsequenz einer solchen Ansteckung [43; 44]. Einer aktuellen Prävalenzstudie zufolge machen davon Infektionen, die über invasiv angewendete Medizinprodukte erfolgen, etwa 25,6 % aus [33]. Auch nicht belebte Oberflächen, wie Nachttische oder Textilien, können als Quellen für die Übertragung von Krankheitskeimen angesehen werden [36]. Bakterien wie

- Vancomycin-resistenter *Enterokokkus* (VRE),
- Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) und
- *Acinetobacter baumannii*

sind in der Lage, über mehrere Wochen auf Oberflächen zu überleben. Durch Berührung kontaminierter Oberflächen durch den Patienten selbst, seine Besucher oder durch den Untersucher bzw. das Personal kommt es zu Keimübergängen auf den Patienten [46].

Die Unterbrechung solcher Infektionsketten erfolgt in Einrichtungen des Gesundheitswesens bisher durch gezielte und etablierte Hygienemaßnahmen. Regelmäßige Hand- und Oberflächendesinfektionen reduzieren effektiv die Keimbelastung der Oberflächen. Unterstützt werden Hand- und Oberflächendesinfektionen durch Qualitätsstandards für die Desinfektion sowie ein routinemäßiges mikrobiologisches Screening der Oberflächen. Solch etablierte Hygienemaßnahmen werden zunehmend ergänzt durch innovative Technologien. Denn beispielsweise durch den zeitgleichen Einsatz keimabwehrender antimikrobieller Oberflächen mit Desinfektions- und Hygieneprotokollen kann die Keimbelastung und somit auch das Infektionsrisiko weiter reduziert werden. Antimikrobielle Oberflächen könnten dabei einen Kontaminationsschutz darstellen. Jedoch ist es bislang unklar, in welchem Umfang diese Zusatzmaßnahme im Zeitraum zwischen Reinigung und Desinfektion wirkt. Bis heute gibt es zu diesem kontrovers diskutierten Thema

kaum systematische klinische Studien. In der randomisierten klinischen Multicenter-Studie von Salgado et al. [47] konnte gezeigt werden, dass Patienten in mit massiven Kupferoberflächen ausgestatteten Behandlungsräumen auf Intensivstationen, z. B.

- Bettgriffe und -gitter,
- Beistelltische,
- Infusionsständer,
- Klingelknöpfe sowie
- Türbeschläge

eine signifikant geringere Rate an nosokomialen Infektionen aufweisen und auch signifikant geringer mit resistenten Krankheitserregern wie MRSA und VRE besiedelt waren als Patienten, die kupferfreien Kontrollräumen zugewiesen wurden [47; 48].

Doch nicht nur zur Anwendung im Krankenhausbereich, auch zur Entwicklung neuer Materialien sowie zur Effektivitätskontrolle regelmäßig durchgeführter Reinigungsmaßnahmen am Inventar, sind solide Prüfverfahren erforderlich, die möglichst standardisiert und in jeder Einrichtung reproduzierbar durchgeführt werden. Dies ist mitunter nicht immer leicht: Denn während in der Praxis eine vorhandene Kontamination auch bei geringen Keimzahlen zuverlässig nachgewiesen werden sollte, können in der Materialentwicklung in der Regel Oberflächen nicht mit praxisnahen Erregermengen kontaminiert werden, um diese bezüglich ihrer Wirksamkeit standardisiert zu evaluieren.

5.2 Grundlegender Aufbau der Prüfverfahren und Wirkprinzipien der Agenzien

Der sogenannte Agardiffusionstest ist ein mikrobiologisches bzw. immunologisches Prüfverfahren, bei dem die Diffusion biologisch aktiver Stoffe in einem Nährmedium (Agarmedium) untersucht wird. Die Prüfung stammt ursprünglich aus der Antibiotikaforschung, um die Antibiotikaempfindlichkeit nachzuweisen. Die zu überprüfenden Materialien werden auf homogen mit Keimen beimpftem Agar-Nährboden aufgelegt (oder in solche Nährböden eingegossen) und im Brutschrank inkubiert. Die „keimfreie“ Zone (Hemmhof oder Halo), die um das aufgelegte antimik-

robielle Material entsteht, gibt dem Betrachter semi-quantitative Auskunft über dessen antimikrobielle Wirkstärke. Grundsätzlich sind mit Prüfverfahren auf Basis des Agardiffusionstests quantitative Aussagen nur sehr begrenzt und nicht realitätsnah, da kontinuierlich Feuchtigkeit vorhanden ist.

Aktuell **normative Agardiffusionsprüfung** ist:

- DIN EN ISO 20645: Textile Flächegebilde: Prüfung der antibakteriellen Wirkung

Testkeime: *S. aureus* ATCC 6538; *E. coli* ATCC 11229 oder *K. pneumoniae* ATCC 4352

Bei diesem Prüfverfahren wird eine Probe auf einen bakterienfreien Agar gelegt und mit Test-Bakterien-Agar überschichtet. Mit dem Aufbau als „Agar Diffusion Plate Test“ kann die Wirkung von antimikrobiell ausgerüsteten Textilien und anderen hydrophilen, luftdurchlässigen Materialien nachgewiesen werden, die das eingearbeitete Biozid in das Medium abgeben (sogenannte „leachables“). Die Auswertung erfolgt über die Bestimmung des Hemmhofs, ausgelöst durch in den Agar diffundierende Biozide. Das zu prüfende Material, z. B. Papier, wird auf eine Agarplatte gelegt, in die zuvor eine Keimsuspension definierter Konzentration mittels kochschem Platengussverfahren eingegossen wurde. Dies wird im nächsten Schritt bei einer vorgegebenen Temperatur über einen spezifizierten Zeitraum inkubiert. Nach der Inkubation werden die entstandenen Hemmhöfe ausgemessen. Die Wirkung des Biozids kann durch den Vergleich der Hemmhöfe eines Materials mit Biozid zu einem Material ohne Biozid qualitativ beurteilt werden. Es werden unter anderem die Prüfkeime, die Größe der Proben, die Keimkonzentration im Inokulum, die Nullprobe und die Bewertung der Hemmhöfe genau definiert und vorgeschrieben.

Im Gegensatz zum Agardiffusionstest lassen sich mit Suspensionstests oft quantitative Aussagen über die antimikrobielle Wirkung erzielen. Die zu prüfenden Materialien sowie entsprechende Referenzmaterialien gleicher Beschaffenheit, jedoch ohne antimikrobielle Wirkung, werden dabei mit definierten Testkeimsuspensionen inkubiert. Die Ergebnisse resultieren schließlich aus der Wirkungsdifferenz zwischen Referenz und Probe, was den Verfahren die Bezeichnung „Challenge-Tests“ verlieh.

Aktuell **normative Suspensionsprüfungen** sind:

- ISO 20743: Textilien; Bestimmung der antibakteriellen Wirksamkeit von textilen Produkten

Testkeime: *S. aureus* ATCC 6538; *K. pneumoniae* ATCC 4352

Die ISO 20743 entwickelte sich aus der ehemaligen japanischen Norm JIS L 1902. Das Verfahren ist weit verbreitet und wird zum Prüfen der antibakteriellen und bakteriostatischen Wirkung von porösen Materialien wie Textilien verwendet. Vorteilhaft erlaubt sie durch Verwendung eines Referenzmaterials die Beurteilung der Gesamtkaktivität sowie der spezifischen Aktivität der Probe. International hat sich zur Beurteilung der antimikrobiellen Wirkung deshalb ISO 20743 durchgesetzt. In einer Variante in Agardiffusionstest und Hemmhofbeurteilung ist sie lediglich qualitativ auslesbar. Wesentlich häufiger wird jedoch der quantitative Suspensionstest als Variante verwendet. Nachteilig ist, wie auch bei den Prüfmethoden AATCC 100, XP G 39-010, dass nicht differenziert werden kann zwischen antimikrobiellem Wirkstoff und anderen Einflüssen, wie allgemeinen keimreduzierenden Materialeigenschaften (Gase, Tenside etc.).

- AATCC TM 100: Antibacterial Finishes in Textile Materials: Assessment of

Testkeime: *S. aureus* ATCC 6538; *K. pneumoniae* ATCC 4352

Hierbei handelt es sich um eine quantitative Untersuchung der antibakteriellen Wirkung mit Inkubation in Nährmedium. Dieses Verfahren kann nicht empfohlen werden, da laut Norm die Erfolgskriterien von den Auftraggebern festgelegt werden und folglich eine Bewertungsskala fehlt.

- ASTM E 2149: Standard Test Method for Determining the Antimicrobial Activity of Immobilized Antimicrobial Agents under Dynamic Contact Conditions.

Testkeim: *E. coli* ATCC 25922

Dieses Verfahren ist eine Standardprüfung, die für antimikrobielle Oberflächen und Produkte mit immobilisierten Agenzien entwickelt wurde, die keine bioziden Substanzen in das sie umgebende Medium abgeben („non-leaching“). Das Prüfmaterial wird in einer Bakteriensuspension bekannter Konzentration für eine definierte Zeit bei vorgegebener Temperatur unter Schüttelbewegungen inkubiert, was der Methode den Namen „Shake-flask-Test“ verlieh. Durch den Vergleich der Lebendkeimzahl vor und nach der Zugabe des antimikrobiellen Materials kann mittels Ausplattieren der Bakteriensuspension auf Nährböden die Reduktionsrate ermittelt werden. Unter anderem werden die Zellkonzentration im Inokulum, der Testkeim, die Kontaktzeit und die Fläche der Proben genau vorgeschrieben. Allerdings werden weder Kontrollen vorgeschrieben, noch wird eine

Grenze angegeben, ab der eine antimikrobielle Wirkung als effektiv eingestuft werden kann.

Darüber hinaus gibt es non-challenge- sowie non-agar-normative Prüfverfahren:

- ISO 22196: Measurement of antibacterial activity on plastics and other non-porous surfaces

Testkeime: *S. aureus* ATCC 6538P; *E. coli* ATCC 8739

Ursprünglich für die Bewertung der antibakteriellen Wirkung von Kunststoffen im Jahr 2000 als japanische Norm JIS Z 2801:2000 entwickelt, wurde das Prüfverfahren im Jahr 2007 international von der International Organisation for Standardisation als ISO 22196 normiert. Der Anwendungsbereich der Standardprüfung gilt für nicht poröse, glatte, horizontale Oberflächen wie Lack- oder Kunstharzbeschichtungen sowie für Kunststoffe. Bei dieser Methode wird eine Bakterien-suspension definierter Konzentration auf eine zuvor desinfizierte, zu prüfende Oberfläche aufgetragen und mit einer Folie abgedeckt, was der Methode die Bezeichnung „Filmkontaktmethode“ verlieh. Nach einer definierten Kontaktzeit bei einer definierten Temperatur und einer hohen Luftfeuchte wird die Bakterien-suspension von Folie und Prüfoberfläche mittels einer Neutralisationslösung abgewaschen und in zwei Verdünnungsschritten auf eine definierte Anzahl von Agarplatten ausplattiert. Nach einer weiteren Inkubation werden die koloniebildenden Einheiten (KBE) ausgezählt und die Lebendkeimzahl bestimmt. Durch einen Vergleich der mit Biozid behandelten Probe mit einer Prüfoberfläche ohne Biozid wird die Reduktionsrate ermittelt. In dieser Norm werden unter anderem die Kontaktzeit, die Verwendung spezifizierter Prüfkeime, die antibakterielle Effektivität, die Probengröße und die Zellkonzentration im Inokulum definiert und vorgeschrieben. Es wird nicht genau definiert, welche Prüffläche ohne Biozid zu verwenden ist. So kann entweder gegen dieselbe Prüffläche ohne Biozid oder gegen ein anderes Material ohne Biozid geprüft werden. Die Methode ist wenig geeignet für hydrophobe Materialien und sie ist praxisfremd. Zudem sind starke Verdünnungen der Keime einzusetzen [49].

- ASTM E 2180: Standard Test Method for Determining the Activity of Incorporated Antimicrobial Agents in Polymeric or Hydrophobic Materials

Testkeime: grampositiv: *S. aureus* ATCC 6538; *P. aeruginosa* ATCC 15442 oder *K. pneumoniae* ATCC 4352

Die Methode ASTM E 2180 erlaubt es, eine Aussage über die antimikrobielle Aktivität hydrophober Oberflächen zu treffen. Die Testbakterien werden dazu in einem abgekühlten Slurry-Agar suspendiert, um auf der Probe einen Biofilm nachstellen zu können. Der temperierte Slurry-Agar wird auf die Proben gegeben und sofort mit einer Folie abgedeckt. Nach dem Gelieren des Slurry-Agars erfolgt eine Inkubation über einen definierten Zeitraum bei einer konstanten vorgegebenen Temperatur und einer hohen relativen Luftfeuchte mit anschließender Lebendzellzahlbestimmung durch Auszählen von Kolonien. Durch einen Vergleich der Lebendzellzahl nach Inkubation auf der unbehandelten Probe mit der Zellzahl auf der mit Biozid ausgestatteten Probe wird die Reduktionsrate ermittelt. Genau definiert und vorgeschrieben werden unter anderem die Zellkonzentration im Inokulum, die Probengröße, die Kontaktzeit und die zu verwendenden grampositiven und gramnegativen Prüfkeime. Wie bei ASTM E 2149 werden wiederum keine Kontrollen oder eine Definition der Effektivität angegeben, was einen Materialvergleich unmöglich macht und praxisfremd ist.

- DIN EN ISO 846 Kunststoffe; Bestimmung der Einwirkung von Mikroorganismen auf Kunststoffe

Testkeime: *Aspergillus niger* van Tieghem ATCC 6275; *Penicillium funiculosum* Thom CMI 114933 = *Penicillium pinophilum* ATCC 36839; *Paecilomyces variotii* Bainier ATCC 18502 = ATCC 10121; *Gliocladium virens* Miller et al. ATCC 9645 = *Trichoderma virens* von Arx ATCC 9645; *Chaetomium globosum* Kunze : Fries ATCC 6205; *P. aeruginosa* Migula NCTC 8060.

Unter bestimmten Klima- und Umgebungsbedingungen können sich auf der Oberfläche von Kunststoffen Mikroorganismen ansiedeln und ausbreiten. Ihre Anwesenheit und/oder Stoffwechselprodukte können nicht nur den Kunststoff schädigen, sondern auch die Funktion von Bauteilen beeinflussen, die Kunststoffe enthalten. Mit diesem Verfahren werden also Oberflächen beurteilt, um eine direkte oder indirekte Schädigung durch Mikroorganismen zu erkennen, welche Kunststoff als Nahrungsquelle verwenden können. Erfasst werden letztlich „Schädigungsmuster“. Art und Ausmaß der Einwirkung werden vornehmlich bestimmt durch eine visuelle Beurteilung der Wachstumsintensität der Pilze in fünf Notenstufen oder aber durch Änderung der Masse (gravimetrisch), sowie unter Umständen durch eine Bestimmung der Änderung anderer physikalischer Eigenschaften (entsprechend den in den

Werkstoff-, Erzeugnis- oder Prüfnormen angegebenen Bedingungen). Mikrobiell veränderte Oberflächen begünstigen die Ansiedlungsfähigkeit von Mikroorganismen und stellen somit eine Infektionsquelle dar. Sie können z. B. durch ein geeignetes Design (konstruktive Ausführung der Oberfläche sowie die Oberflächenbeschaffenheit) bereits im Vorfeld der Entwicklung minimiert werden.

- ISO 27447: Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics); Test method for antibacterial activity of semiconducting photocatalytic materials

Die nur für fotokatalytische Werkstoffe nutzbare Prüfmethode wird angewendet, um die antibakterielle Aktivität fotokatalytischer Materialien bei Kontakt des Prüfgegenstands mit Bakterien unter UV-Licht-Bestrahlung zu ermitteln. Die „film adhesion“-Variante wird für flache Gegenstände, Bretter und Plattenmaterialien eingesetzt. Um ein Verziehen/Faltenwurf bei textilen Flächen zu vermeiden, wird die „glass adhesion“-Variante für Bekleidung und Textilien verwendet. Der Prüfgegenstand wird in eine Petrischale gelegt und eine Bakteriensuspension wird auf die Probe getropft. Dann wird eine Klebeschicht (Folie oder Glas) auf die Suspension platziert und ein Glas zur Feuchthaltung oben auf die Petrischale gelegt. Die Petrischale mit dem Prüfgegenstand wird nun einer Lichtquelle ausgesetzt. Nach der Belichtung werden die Testbakterien vom Prüfgegenstand

sowie von der Klebeschicht eluiert. Der Keimgehalt im Eluat wird durch den Nachweis der Gesamtkeimzahl bestimmt.

Die physikochemische Natur der eingesetzten Agenzien bestimmt deren Wirkprinzip gegenüber Mikroorganismen (Bild 4). Zum Beispiel lässt sich eine mikrobielle Besiedlung durch Modifikation der Oberflächenstruktur verhindern („passive Wirkung“ wie beim Lotuseffekt), wobei Bakterienzellen selbst nicht angegriffen werden, sondern lediglich ihre Anhaftung verhindert wird. Im Gegensatz dazu interagieren antimikrobielle Oberflächen mit „aktiver Wirkung“ direkt mit den Keimen durch Wirkstofffreisetzung (siehe auch Abschnitt 3).

5.3 Einstufung international üblicher (normativer) Methoden

Zahlreiche Hersteller verwenden im Verlauf des Zulassungsverfahrens normative Prüfverfahren als Basis für den Wirkungsnachweis und gegebenenfalls zur Auslobung antimikrobieller Oberflächen. Je nach Biozid und Oberflächentechnologie wählen die Hersteller unterschiedliche Prüfansätze: Zur Beurteilung der antimikrobiellen Aktivität glatter und harter Oberflächen wird vielfach ISO 22196 verwendet. Alternativ dazu ist auch der Agar Overlay Assay ASTM E 2180 im Gebrauch. Poröse Materialien wie Textilien werden vielfach über den sogenannten Challenge Assay (DIN EN ISO 20743) beurteilt [51].

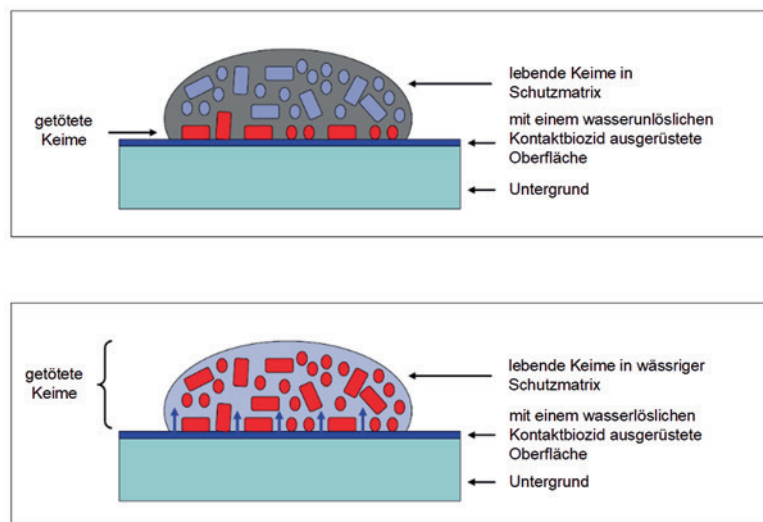


Bild 4. Physikochemische Natur und deren Wirkprinzip [50]

Aufgrund des fehlenden Anwendungsbezugs all dieser Prüfverfahren, ist es derzeit unmöglich, das Ausmaß der Zusatzmaßnahmen antimikrobieller Oberflächen für eine Unterbrechung von Infektionsketten einzuschätzen oder gar das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bewerten. Aus diesem Grund fordern die Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH) und der Verbund für angewandte Hygiene (VAH) den Nachweis der antimikrobiellen Wirksamkeit über praxisnahe Prüfverfahren. Zusätzlich gewünscht wird ein quantifizierbarer Nutzen im Sinne der Infektionsprävention sowie der Wirksamkeit solcher Hygienemaßnahmen [52]. Analog dazu legt die US-amerikanische FDA einen Entwurf vor, der Medizinproduktherstellern antimikrobieller Oberflächen die Verwendung von In-vitro-Studien nahelegt, die die Anwendungsbedingungen simulieren sollen, die der klinischen Anwendung des Produkts entsprechen. Eine solche klinische Simulation leisten die aktuellen normativen Verfahren nicht. Dies liegt daran, dass die üblichen Umgebungsbedingungen, z. B. in Krankenhäusern, eher durch trockene Oberflächen und eine moderate Luftfeuchte und Temperatur charakterisiert sind. Im Gegensatz dazu verwenden die meisten normativen Prüfverfahren Temperaturen um die 37 °C sowie ein beträchtliches Flüssigkeitsvolumen, um die Diffusion der eingesetzten antimikrobiellen Reagenzien zu ermöglichen. Diese Diskrepanz und Ausgangssituation verdeutlichen die Praxisferne normativer Prüfverfahren.

Nachteile bisheriger normativer Prüfmethoden:

- Organische Anschmutzungen der Oberflächen beeinträchtigen oft die antimikrobielle Wirkung, werden aber nicht berücksichtigt. In der Realität werden Infektionserreger oft in Blut, Speichel, Hautschuppen etc. eingebettet übertragen.
- Nahezu alle Verfahren arbeiten mit unrealistischen Prüfbedingungen, das heißt praxisferne Temperatur von 37 °C und hohe Feuchte und nicht immer anwendungsgerechte Einwirkzeiten über mehrere Stunden.
- Zudem ist die Keimzahl des Inokulums realitätsfremd (in der Regel weit über den üblichen Kontaminationen in der Praxis), sie spiegelt in der Regel eher Kontaminationen mit Blut oder Speichel wider, aber nicht die trockenen Nutzungsbedingungen vieler Medizinprodukte.
- Normative Ansätze führen daher in Laboren zu hohen Keimreduktionen und somit zu überzogenen Erwartungen von Herstellern und Anwendern an die Leistungsfähigkeit des Produkts in der Praxis. Quantitative Suspensionsversuche verschleiern häufig die voraussichtliche Wirkung in der

Realität, wenn die spätere Anwendung der antimikrobiell wirksamen Oberfläche unter trockenen Bedingungen erfolgt.

Mit derzeitigen Prüfsystemen für antimikrobielle Oberflächen werden die Wirkprinzipien der Agentien (aktiv/passiv) an der Oberfläche erfasst, aber die (klinische) Wirksamkeit für die praktische Anwendung überinterpretiert. Aus Perspektive der Hygiene wäre es zur Beurteilung der antimikrobiellen Wirksamkeit unbedingt notwendig, praxisnahe Prüfparameter zu definieren. Um das zu erreichen, sollten Prüfverfahren künftig die mikrobiellen, zeitlichen und physikochemischen Kontaktparameter wie „Dauer“, „hygrothermale Bedingungen“, „Materialeigenschaften der kontaktierenden Oberflächen“, „Druck“ etc. berücksichtigen [54; 55].

Zur Bewertung praxisrelevanter Prüfverfahren für Hygienemaßnahmen sind praxisnahe Modelle und Prüfungen der Phase 2, Stufe 2 zu empfehlen.

Unter Phase-2/Stufe-2-Tests versteht man dezidierte ausführliche Prüfverfahren, die die Anwendungsbedingungen konkret simulieren, z. B. auf einer Fläche. Im Gegensatz dazu sind die bisher verwendeten normativen Prüfungen als Typprüfungen oder Phase-1-Tests einzustufen, die orientierend im Labor unter stets gleichen Bedingungen die Wirksamkeit prüfen [39].

Mit nahezu allen Typprüfungen normativer Prüfverfahren lassen sich bis zu einem gewissen Grad auch methodische Anpassungen vornehmen, um anwendungsnahe Praxissimulationen durchzuführen. Diese Anpassungen können z. B. folgende Parameter umfassen: „Änderungen der Testkeime“ (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* etc.), „ Kontaktdauer“ (Minuten bis mehrere Tage), „organische Belastungen“ (Blut, Speichel, Wundsekret etc.) oder die „Prüfung des Neuzustands versus wiederaufbereitete Oberflächen“. Hierzu ist jedoch eine Methodenvalidierung als Instrument der Qualitätssicherung und damit eine ausreichende Laborerfahrung (z. B. GLP-Akkreditierung) erforderlich. Zu empfehlen sind daher übliche wissenschaftliche Kontrollen der Validierung, wie die Erfassung der Genauigkeit (Richtigkeit und Methodenpräzision, Wiederhol- und Laborpräzision), aussagekräftige Kontrollen, der Robustheit der Modifikation, der Selektivität der Methode sowie die Bestimmung der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen. Zudem untermauern statistische Auswertungen die Glaubwürdigkeit der Aussagen bei den Praxissimulationen. Sinngemäß kann für antimikrobielle Medizinproduktoberflächen die Richtlinie VDI 5703 „Systematische Entwicklung modellbasierter Prüfungen für Medizinprodukte“ herangezogen werden.

5.4 Experimentelle Prüfverfahren

Trockene Methode und „contact killing“

Aus der Forschung zu massiven antimikrobiell wirksamen Kupferoberflächen ist vor wenigen Jahren ein neues Prüfverfahren hervorgegangen, das die Verunreinigung von Kontaktflächen im Krankenhausalltag besser abbildet – die sogenannte „trockene“ Methode [57]. Diese trockene Methode hat das Ziel, die realen hygrothermalen Verhältnisse nachzustellen, indem ein nur extrem geringes Flüssigkeitsvolumen zur Applikation der Testkeime auf die Oberfläche verwendet wird. Damit wird eine minimale Evaporationszeit ermöglicht, die die Kontrolle der Inaktivierung pathogener Keime unter Bedingungen trockener Oberflächen erlaubt (Bild 5).

Vorangegangen waren Untersuchungen der Universitäten Halle-Wittenberg und Nebraska-Lincoln (USA), die zu dem Ergebnis kamen, dass in trockener Umgebung die Verunreinigung von Kontaktflächen im Krankenhausalltag besser abgebildet werden, da bereits nach wenigen Minuten eine Inaktivierung pathogener Keime stattfindet und diese schneller als eine Keimreduktion im nassen Medium ist.

So ermöglicht diese Prüfmethode erstmals unter trockenen Oberflächenbedingungen (contact killing) die hygienische Bewertung der antimikrobiellen Oberfläche. Dabei wird eine definierte Anzahl von Keimen in einem geringen Flüssigkeitsvolumen auf die Oberfläche gebracht, die anschließend evaporiert [57]. Die

auf der Oberfläche verbliebene Keimlast wird abschließend bestimmt. Nachteilig ist jedoch, dass, bevor die trockenen Bedingungen erreicht werden, die Keimsuspension dennoch in Flüssigkeit vorliegt und auch die Trocknungszeiten variieren, was Kontaminationen von sogenannten „häufig angefassten Oberflächen“ (HAO) über die menschliche Haut nicht widerspiegelt. In verschiedenen Nationen gibt es Bestrebungen, die trockene Methode in Standardisierungsprozesse einzuschleusen. Sie ist Gegenstand normativer Prozesse (z. B. ABNT NBR 16316 und NF S90-700).

Touch-Transfer-Methode

Die Touch-Transfer-Methode wurde entwickelt, um labortechnisch Kreuzkontaminationen beim Berühren kontaminierter Flächen zu erfassen [59]. Sie basiert auf der Übertragung von Bakterien von einer primären zu einer sekundären Kontaktfläche über Fingerkontakt. Eine sterile 5 cm × 5 cm große Keramikplatte dient als primäre Kontaktfläche, die zuvor mit einer 200 µl Suspension von z. B. 5×10^7 *E. faecium* inokuliert und eine Stunde mit 22 °C und 50 % rLF unter Klimabedingungen getrocknet wurde. Von dieser primären Kontaktfläche wird anschließend von einer prüfenden Person mit einem sterilen Baumwollhandschuh (und darunter befindlichem Nitrilhandschuh) bei möglichst gleichbleibendem Druck für 10 s ein „Fingerabdruck“ der Keimbelastung genommen.

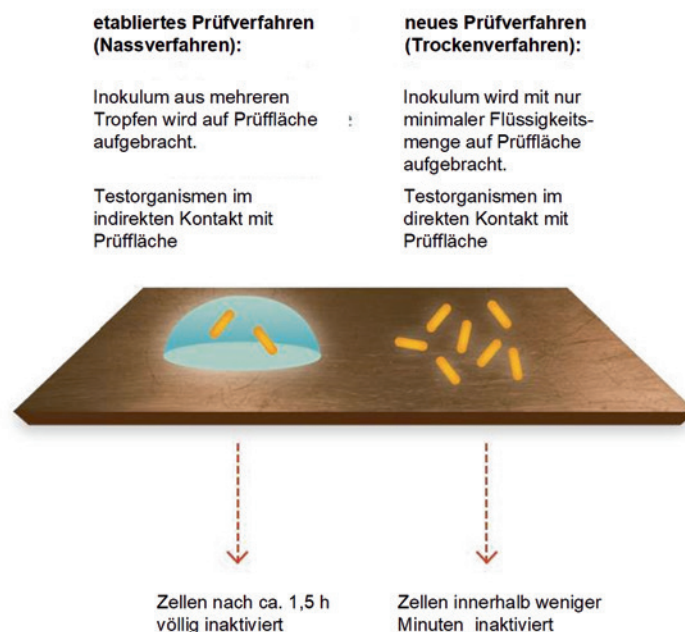


Bild 5. Entwicklung praxisnaher Labortestmethoden: Vergleich etablierter Prüfverfahren (Nassverfahren, links) mit dem neuen Verfahren (Trockenverfahren, rechts) (Quelle: Dr. Gregor Grass, University of Nebraska-Lincoln, USA, 2010) (nach [58])

Dieser Abdruck wird nun in einem zweiten Schritt auf eine sterile, z. B. antimikrobielle Prüffläche übertragen, was der Methode den Namen „Touch Transfer“ verlieh. Zusätzlich kann der Baumwollhandschuh zur Simulation klinischer Bedingungen mit organischem Material vor dem ersten Abdruck belastet sein. Nach 24 Stunden bei 22 °C und 50 % rLF werden abschließend von der antimikrobiellen sekundären Prüffläche die verbleibenden Bakterien mittels RODAC-Platten oder quantitativ in flüssigem Nährmedium aufgenommen und ausgewertet, um die relative Keimreduktionsrate der Prüfflächen zu ermitteln. Mithilfe der Methode konnte so unter kliniküblichen Klimabedingungen gezeigt werden, dass Oberflächen mit nachgewiesener antibakterieller Aktivität nach ISO 22196 z. B. keine Wirksamkeiten aufwiesen.

Certika-Prüfverfahren

Das Certika-Prüfverfahren wurde ursprünglich als Proliferations- und Adhäsionstest zur Beurteilung anti-infektiöser Biomaterialien entwickelt, z. B. beschichteter Katheter-Oberflächen [60]. Während normative Prüfungen primär die Anzahl residenter Keime auf Oberflächen erfassen, verfolgt das Certika-Prüfverfahren den Ansatz, die Bildung von Tochterzellen nach Oberflächenkontakt zu ermitteln. Grundgedanke ist, dass Proliferation und Freisetzung von Tochterzellen über antimikrobielle Oberflächen verhindert werden können, nicht aber eine Kontamination der Oberfläche mit inokulierten Keimen. Für das Verfahren werden kleine Miniatur-Probenkörper in Vertiefungen von Mikrotiterplatten eingebracht (im 8-fach-Ansatz) und mit Keimlösungen für 60 min bei 37 °C inkubiert, um gegebenenfalls Keimadhärenz herbeizuführen. Die Proben sollten möglichst gleich in Gestalt und Fläche sein (z. B. 7 mm × 4 mm). Anschließend werden nicht adhärenzte Zellen durch Waschen entfernt und die Miniatur-Probenkörper im Well nun für weitere 18 Stunden mit geeignetem Kulturmedium inkubiert, damit sich Tochterzellen von Keimen ablösen können, die nicht von der antimikrobiellen Oberfläche abgetötet wurden. Nach Entnahme der Probenkörper wird die Proliferation von Tochterzellen in frischem Medium angeregt und schließlich als Trübung durch Bestimmung der optischen Dichte bei 578 nm in einem Microreader spektroskopisch erfasst. Dies ergibt eine Wachstumskurve, die Aussagen hinsichtlich einer leichten, guten oder gar bakteriziden antibakteriellen Wirksamkeit erlaubt. Vorteilhaft lassen sich mit diesem Ansatz Wirksamkeiten gegenüber Pilzen, Bakterien und Mischkulturen am finalen Produkt erfassen, und zwar unabhängig der Oberflächengeometrie. Einseitig beschichtete Probenkörper können nur bedingt gemessen werden, ebenso sind nicht alle Bakterien (z. B. solche, die agglomerieren) für diese Methode geeignet.

Stempel-Prüfverfahren

Das Stempel-Verfahren ist ein experimenteller Prüfansatz [61]. Es basiert auf einem elektromechanischen Prüfgerät, das Reibung und Druck eines Kontakts zweier Oberflächen simuliert. Interagierende Prüfflächen, poröse und nicht poröse, werden dabei mit Keimen inokuliert und anschließend in Kontakt gebracht, z. B. die Oberfläche zwischen einem medizinischen Gerät und einem Handschuh oder aber einer künstlichen menschlichen Haut. Vorteilhaft können unter einer biologischen Werkbank mit diesem Verfahren eine Vielzahl anwendungsspezifischer und physikochemischer Parameter einer gegebenen Anwendungssituation eingestellt werden, z. B. die hygrothermalen und biologischen Umgebungsbedingungen. Für den Kontakt einer Geräteoberfläche zur Haut lässt sich eine der Kontaktflächen mit einem sterilen künstlichen und biomimetischen Hautersatz betreiben, der die mechanischen, physiologischen und topografischen Eigenschaften der menschlichen Haut besitzt. Die Stempelmethode erlaubt es, praxisnahe Bedingungen einzustellen (Phase 2/Stufe 2) und zugleich den dynamischen Gebrauch zu variieren. Je nach Anwendung und Oberfläche können folgende Parameter angepasst werden:

- ein praxisrelevantes Keimspektrum
- Temperatur und relative Luftfeuchte
- Reibungszyklen
- Anpressdruck
- organische Anschmutzungen
- die Einwirkzeit von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln

Mit dem Stempelmodell (Bild 6) sind quantitative Aussagen möglich zu:

- Transferwegen von Keimen zwischen Oberflächen
- Keimübergangswahrscheinlichkeiten/Austauschprozesse zwischen Oberflächen
- Hygienemaßnahmen wie Desinfektion (Händedesinfektion)
- antimikrobiellen Wirksamkeiten, inklusive Viruzidie

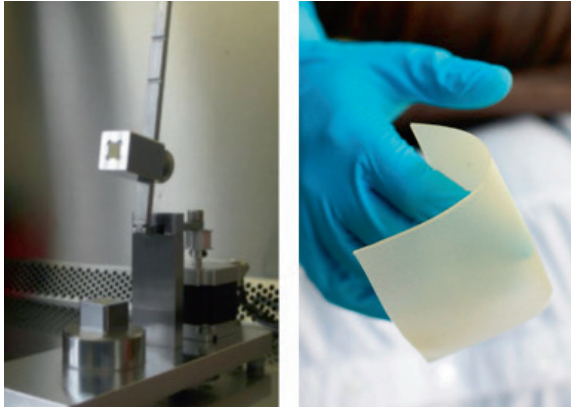


Bild 6. In-vitro-Transfegerät (Stempelmodell) und künstliche biomimetische Haut (Quelle: Hohenstein Institute)

Replica-Plating-Verfahren

Das Replica-Plating-Verfahren wurde entwickelt, um bakterielle Übertragungen von antibakteriell ausgerüsteten, häufig angefassten, nicht porösen Oberflächen wie Instrumentenkonsolen oder Türgriffen zu untersuchen, also Situationen in denen typische Raumluftbedingungen von 20 °C und 50 % rLF herrschen [62]. Je nach Anwendung kann ein relevanter Testkeim gewählt werden. Für den Transfer werden zunächst 5 ml eines Inokulum von 3×10^6 Bakterien/ml auf eine 10 cm² Bioassay-Platte gegossen, bestehend aus einem TSA-Agar. Diese wird weitere 18 Stunden bei 25 °C inkubiert. Nun werden flache Probenkörper vorbereitet, die eine Fläche von 2 cm × 2 cm umfassen. Die Übertragung der Keime von der Platte auf die Proben erfolgt mittels eines Replica-Plating-Stempels, der einen Durchmesser von 5 cm besitzt und mit einer Klarsichtfolie bespannt ist. Er wird benutzt, um Keime von der Bioassay-Platte abzunehmen und auf die Probenfläche zu übertragen. Dies erfolgt für jeweils 5 s, wobei bei der Abnahme ein Druck von 49 mN/cm² und beim Probenkontakt 22 N/cm² aufgewendet wird. Es wird stets ein Probenpaar inokuliert, wobei eines davon als Kontrolle sofort nach Inokulation in einem Röhrchen mit 10 ml passender Neutralisationslösung und Glaskugeln ausgeschüttelt wird, um adhärierende Zellen abzulösen. Das andere Probenpaar wird bis zu einer Stunde in einer feuchten Kammer inkubiert. Nach verschiedenen Zeitpunkten werden Zellen auch dort in gleicher Weise abgelöst und z. B. per Plattengussverfahren die Zellen auf Agarplatten ausgezählt.

5.5 Alternative, nicht kulturelle Methoden

Zur gezielten Detektion lebender Bakterien durch kulturunabhängige Methoden werden Eigenschaften

überprüft, die mutmaßlich nur bei lebenden Zellen zu finden sein sollten bzw. deren Abwesenheit als Indiz für das Fehlen lebender Bakterien dienen kann. Auf diese Weise können insbesondere auch nicht kultivierbare Bakterien im sogenannten VBNC-Stadium (viable but non culturable) erfasst werden: Bakterien im VBNC-Zustand wachsen nicht auf den üblichen Nährmedien, auf denen sie normalerweise nachgewiesen werden [63]. In diesem Zustand weisen sie eine niedrigere Stoffwechselaktivität auf, können sich unter Umständen erholen und sind dann erneut kultivierbar und in der Regel infektiös. Bei Re-Kontaminationen auf HAO könnte es sich daher um eine Wiederbelebung von VBNC-Organismen handeln – auch nach Desinfektionsmaßnahmen.

Methoden zur Erkennung von VBNC sind in etlichen Laboren etabliert. Bestimmt werden kann z. B.

- die Membran-Integrität (Methoden Live/Dead-Systeme und PMA-PCRs),
- die Zellverlängerung (Methode: direct viable count),
- die enzymatische Aktivität (Methoden: Esterase oder Dehydrogenase-Aktivität),
- die Proteinsynthese (Methode: FISH, oder ribosomale Aktivität als Vitalitätsmarker 16S rRNA vs. DAPI-Gesamtzellzahl) sowie
- die „intact polar membrane lipid“-Analyse, bei der mikrobielle Membranlipide als Biomarker verwendet werden [63; 64].

VBNC-Methoden sind derzeit eher zur Klärung von Grundlagenfragen einsetzbar. Für eine Normierung sind sie hinsichtlich Durchführbarkeit, Reliabilität und Validität noch zu störanfällig. Dennoch sollten mögliche Produktkontaminationen mit VBNC-Keimen mit in die Risikobetrachtung von Medizinprodukten einbezogen werden. Als Hersteller sollte man sich daher primär auf kulturelle (KBE-)Methoden verlassen und deren Grenzen in der Aussagekraft bewusst diskutieren.

Eine weitere kulturunabhängige Methode umfasst die Bestimmung des Adenosintriphosphat(ATP)-Gehalts von Bakterien mittels Biolumineszenz. Für die Beurteilung von Produktoberflächen ist die Methode eher ungeeignet, denn hierbei ist eine quantitative Vorabextraktion von ATP aus den Keimen erforderlich. Das Ergebnis wird zudem anschließend in relativen Einheiten angegeben. Bei realen Proben ist das ATP zudem nicht verlässlich mit den KBE korrelierbar und hängt stets vom physiologischen Status der Keime ab [65]. Für eine kontinuierliche Überwachung der Reinigungseffektivität ist ATP-Biolumineszenz durchaus

eine aussagekräftige Methode, um Abweichungen vom Normalzustand zu detektieren.

Molekularbiologische Methoden sind in der mikrobiologischen Diagnostik vor allem in der amtlichen Lebensmittelüberwachung bereits ein fester Bestandteil der Analytik. Vor allem nutzt man sie für schnelle Screenings auf Ab- oder Anwesenheit von Erregern oder für die Differenzierung von Isolaten [66]. Insbesondere die real-time PCR hat sich zur Identifizierung von Pathogenen in Lebensmitteln, zur Differenzierung und Subtypisierung als zentrale molekularbiologische Nachweismethode etabliert. Die Methode ist kultivierungsunabhängig, spart Zeit und viele Mikroorganismen können gleichzeitig erfasst werden. Nachteilig sind jedoch die hohen Anforderungen an die Standardisierung der Methode, wie der erhebliche Arbeits- und Personalaufwand und damit die geringe Vergleichbarkeit zwischen den Laboren, was an den komplizierten Prozessschritten wie DNA-Extraktion, PCR Inhibition, Genwahl und Auswahl eines spezifischen Primers begründet liegt. Außerdem ist es nicht möglich, zwischen lebenden und toten Organismen zu unterscheiden, was Beurteilungen zum Detektionserfolg nicht erlaubt. Daher stoßen diese Methoden in ihrer Aussagekraft oftmals an Grenzen und sind für eine Beurteilung der antimikrobiellen Oberflächenaktivität im Gesundheitswesen eher ungeeignet. Auch hier sind zur Beurteilung antimikrobieller Oberflächen oftmals klassische Methoden ausreichend.

Methodenauswahl

Eine Vielzahl von Oberflächenmodifikationen mit keimabweisender Wirkung ist beschrieben worden. Dem gegenüber stehen massive antimikrobiell wirksame Oberflächen, deren Wirksamkeit intrinsisch und nicht endlich ist. Die jeweils zum Einsatz kommende Methodik zur Bestimmung der antimikrobiellen Wirkung sollte sich daher insbesondere richten nach der

- verwendeten Technologie zur antimikrobiellen Ausstattung,
- der antimikrobiellen Substanz und
- der Beschaffenheit der Probenkörper.

Aufgrund der breit gefächerten Einsatzgebiete der antimikrobiell wirksamen Bauteile oder mit antimikrobiellen chemischen Substanzen ausgestatteten Produkte handelt es sich im Wirkprinzip wie oben dargestellt bei den zu prüfenden Probenkörpern um höchst verschiedene Muster:

- Produkte, von denen antimikrobielle Wirkstoffe an der Grenzfläche freigesetzt werden.
- Produkte, deren antimikrobielle Wirkstoffe nur in direktem Kontakt mit den Keimen an der molekularen Grenzfläche wirken.
- Produkte, deren Wirkprinzip passiv ist (keine Biozide enthaltend) und somit Oberflächen aufweisen, bei denen die Anhaftung von Mikroorganismen vermindert wird.

Nicht alle oben genannten Prüfmethode eignen sich aufgrund ihres Designs z. B. für die Prüfung auf Kontamination an Mobiliar, sanitären Einrichtungen oder Türklinken. Die jeweiligen Vor- und Nachteile der oben genannten Prüfverfahren wurden daher in Tabelle 1 zusammengefasst.

Eine Methode, die den realen Gegebenheiten für die Untersuchung der Keimbelastung von flächigen Probenkörpern näherkommt, ist die übliche Abklatschmethode mittels RODAC-Platten, für die es inzwischen eine Vielzahl kommerziell erhältlicher Präparate gibt. Für den Abklatschtest werden sterile Petrischalen, die mit Nähragar der gewünschten Zusammensetzung versehen sind und der minimal über den Plattenrand hervorsteht, verwendet. Für den Abklatsch wird der Deckel der Petrischale abgehoben, die Oberfläche des Agars für eine definierte Zeit auf die zu prüfende Fläche gedrückt und anschließend der Deckel wieder aufgelegt. Der so gewonnene Abklatsch wird anschließend nach den jeweiligen Herstellerangaben bebrütet. Die Anzahl der gewachsenen Kolonien lässt einen Rückschluss auf die Kontamination der Oberflächen zu.

Doch es ist Vorsicht geboten: Proben, deren Oberflächen nicht plan sind oder die Bakteriensuspension absorbieren, sind für diese Prüfmethode ungeeignet. Zusätzlich ist auch der Kontaktdruck nicht definiert.

In Bereichen des Gesundheitswesens ist bislang nicht definiert, bei welcher mikrobiologischen Besiedlung eine Oberfläche hygienisch als einwandfrei oder als gereinigt gilt. Derartige Standards sind in der Lebensmittelindustrie bereits definiert.

Technologien, Prüfverfahren und Wirkstoffsysteme sind in Tabelle 1 dargestellt. Aspekte der Anwendbarkeit wurden darin aufgegriffen, sodass Hersteller und Betreiber spezifische Handlungsempfehlungen ableiten können. Für jedes Wirkstoffsystem ist für den jeweiligen Anwendungsfall die Zulassung zu klären.

Tabelle 1. Vor- und Nachteile der Prüfverfahren

Antimikrobielle Anwendungsbereiche	Technologie	Wirkmechanismus	Pro	Contra	Derzeit verwendete Testmethoden	Kommentar
Passiv	gezielte Strukturierung der Oberfläche mittels chemischer oder physikalischer Methoden	Hydrophobisierung, geringe Adhäsionskräfte, niedrige Oberflächenenergie führen zur Verhinderung der Ansiedlung und Vermehrung von Mikroorganismen	<ul style="list-style-type: none"> ■ rein physikalisch ■ unterliegt nicht der BPR 	<ul style="list-style-type: none"> ■ geringe mechanische und chemische Beständigkeit ■ kein Langzeiteffekt 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Touch-Transfer ■ Stempel-Verfahren ■ Replica-Plate ■ Certika-Adhäsionsassay 	Diese Methoden erlauben Aussagen zur Adhäsion von MO auf nicht porösen Oberflächen.
Passiv	zwitterionische polymere Ketten (polymer brushes)	Hydrophile und hydrophobe Domänen verringern Adhäsionskräfte und verhindern Ansiedlung und Vermehrung von Mikroorganismen.	<ul style="list-style-type: none"> ■ rein physikalisch ■ unterliegt nicht der BPR 	<ul style="list-style-type: none"> ■ geringe mechanische und chemische Beständigkeit ■ empfindlich gegenüber organischen Verschmutzungen ■ kein Langzeiteffekt 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Touch-Transfer ■ Stempelverfahren ■ Replica-Plate ■ Certika-Adhäsionsassay 	Diese Methoden erlauben Aussagen zur Adhäsion von MO auf nicht porösen Oberflächen.
Wirkstoff freisetzend	metallbasierte (Nano-)Partikel, aus denen der Wirkstoff in Form von Metallionen herausgelöst bzw. freigesetzt wird	<ul style="list-style-type: none"> ■ Erhöhung der Membranpermeabilität ■ Deaktivierung der Atmungskette ■ Störung der Funktion von Enzymen/Proteinen durch Reaktion von Silberionen mit Thiol-Gruppen (Sulphydrylgruppen: -SH), die in einer Reihe von Enzymen und anderen Proteinen enthalten sind 	<ul style="list-style-type: none"> ■ etablierte Technologie ■ viel Erfahrung ■ bereits viele Jahre im Markt ■ Technologie so weit, dass Wirksamkeit auch z. T. noch nach 500 Waschzyklen vorhanden ist 	<ul style="list-style-type: none"> ■ (Nano-)Partikel werden bei der Reaktion verbraucht - Langzeitwirkung ist eingeschränkt. ■ Adaptation der Mikroorganismen möglich ■ Es müssen noch wichtige Punkte wie die minimale Hemm-Konzentration oder Resistenzausbildung eingehender innerhalb einer wissenschaftlichen Risikoanalyse untersucht werden. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ISO 22196 ■ ISO 20743 ■ ASTM E 2149 ■ ASTM E 2180 ■ AATCC 100 ■ SN EN ISO 20645 ■ Certika-Proliferationsassay ■ alle experimentellen Methoden, wenn nicht poröse Oberflächen verwendet werden 	<ul style="list-style-type: none"> ■ SN: hohe Freisetzung von Biozid erforderlich ■ AATCC 100: keine Bewertungsskala ■ ASTM 2180: wenn Oberfläche hydrophob ■ ASTM 2149: bei hoher Freisetzung von Biozid ■ ISO 20743: bei porösen Oberflächen ■ ISO 22196: bei nicht porösen Oberflächen

Tabelle 1. Vor- und Nachteile der Prüfverfahren (Fortsetzung)

Antimikrobielle Anwendungsbereiche	Technologie	Wirkmechanismus	Pro	Contra	Derzeit verwendete Testmethoden	Kommentar
Wirkstoff freisetzend	fotokatalytische Metalloxide, die bei Kontakt mit Wasser, Sauerstoff oder UV-A-Strahlung reaktive Sauerstoffspezies (ROS) bilden	Die Anwesenheit der ROS bewirken oxidativen Stress bei den Mikroorganismen, das heißt, dass die organischen Moleküle von außen nach innen oxidiert werden. Zunächst also wird die Zellmembran porös bis hin zur Zerstörung der DNA.	<ul style="list-style-type: none"> ■ verbrauchen sich nicht ■ etablierte Technologie in Fasersadenfarben als Weißpigment 	<ul style="list-style-type: none"> ■ In medizinischen Einrichtungen müssten die Oberflächen aktiv mit UV-Licht aktiviert werden, was nicht immer anwendbar ist. ■ oxidativer Abbau von organischen Beschichtungskomponenten 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ISO 27447 ■ ISO 22196 ■ ISO 20743 ■ ASTM E 2149 ■ ASTM E 2180 ■ AATCC 100 ■ SN EN ISO 20645 ■ Certika-Proliferationsassay ■ alle experimentellen Methoden, wenn nicht poröse Oberflächen verwendet werden 	<ul style="list-style-type: none"> ■ SN: hohe Freisetzung von Biozid erforderlich ■ AATCC 100: keine Bewertungsskala ■ ASTM 2180: wenn Oberfläche hydrophob ■ ASTM 2149: bei hoher Freisetzung von Biozid ■ ISO 20743: bei porösen Oberflächen ■ ISO 22196: bei nicht porösen Oberflächen ■ ISO 27447: mit Belichtung
Wirkstoff freisetzend	frühe Übergangsmetalloxide wie Molybdänoxid MoO ₃ , Wolframoxid WO ₃ oder Zinkmolybdat (ZnMoO ₄)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Erzeugung von H₃O⁺-Ionen durch die Reaktion mit Wassermolekülen, sodass die Oberflächen einen pH-Wert von 4,5 bis 5,5 haben ■ H₃O⁺-Ionen diffundieren in das Innere der Zellmembran und stören das pH-Gleichgewicht und die Transportsysteme der Zelle. ■ Erzeugung von OH-Radikalen und H₂O₂ auf der Partikeloberfläche 	verbrauchen sich nicht	<ul style="list-style-type: none"> ■ Adaptation der Mikroorganismen möglich ■ Partikel müssen an der Oberfläche liegen und für die Wassermoleküle zugänglich sein. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ISO 22196 ■ ISO 20743 ■ SN EN ISO 20645 ■ Certika-Proliferationsassay ■ alle experimentellen Methoden, wenn nicht poröse Oberflächen verwendet werden 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alle normativen Verfahren benötigen hohe Freisetzungsraten an Biozid. ■ ISO 20743: bei porösen Oberflächen

Tabelle 1. Vor- und Nachteile der Prüfverfahren (Fortsetzung)

Antimikrobielle Anwendungsbereiche	Technologie	Wirkmechanismus	Pro	Contra	Derzeit verwendete Testmethoden	Kommentar
Wirkstoff freisetzend	massives Kupfer bzw. monolithische Kupferoberflächen, aus denen Kupferionen freigesetzt werden	<p>Kupfer</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ bewirkt, dass Kalium oder Glutamat durch die Außenmembran von Bakterien austritt, ■ stört das osmotische Gleichgewicht, ■ bindet sich an Proteine, die kein Kupfer benötigen, ■ verursacht oxidativen Stress, indem es Wasserstoffperoxid erzeugt. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Wirkung verbraucht sich nicht. ■ etablierte Technologie 	Adaptation möglich	<ul style="list-style-type: none"> ■ ISO 22196 ■ ISO 20743 ■ SN EN ISO 20645 ■ Certika-Proliferationssassay ■ alle experimentellen Methoden, wenn nicht poröse Oberflächen verwendet werden 	<ul style="list-style-type: none"> ■ SN EN ISO 20645 zeigt vermutlich schmale Hemmhöfe ■ ISO 22196: benötigt u. U. lange Inkubationszeit bis Wirkung eintritt. „contact killing“ bei Kupfer erprobt.
Kontakt aktiv	<ul style="list-style-type: none"> ■ Si-Polymere (z. B. Polysiloxane) mit quarternären Amoniumsätzen ■ modifizierte Block-Copolymere 	elektrostatische Wechselwirkung zwischen positiv geladenen Bestandteilen der Substanz und der negativ geladenen Bakterienmembran sowie der Denaturierung von Strukturproteinen und Enzymen im Membrankern	keine Freisetzung von Wirkstoffen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Die meisten Formulierungen enthalten anionische Bindemittel, die mit den QAVs koagulieren und so ihre Wirksamkeit maskieren. ■ geringe mechanische und chemische Beständigkeit ■ kein Langzeiteffekt ■ Adaptation der Mikroorganismen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ISO 22196 ■ ISO 20743 ■ ASTM E 2180 ■ ASTM E 2149 ■ Certika-Proliferationsassay ■ alle experimentellen Methoden 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ASTM 2180: wenn Oberfläche hydrophob ist ■ ISO 22196 ■ ISO 20743 (ggf. mit verkürzter Einwirkzeit)

Tabelle 1. Vor- und Nachteile der Prüfverfahren (Fortsetzung)

Antimikrobielle Anwendungsbereiche	Technologie	Wirkmechanismus	Pro	Contra	Derzeit verwendete Testmethoden	Kommentar
Kontakt aktiv	organische Nanopartikel wie z. B. Chitosan oder quarternäre Ammoniumverbindungen immobilisiert in Beschichtungen	elektrostatische Wechselwirkung zwischen positiv geladenen Bestandteilen der Substanz und der negativ geladenen Bakterienmembran sowie der Denaturierung von Strukturproteinen und Enzymen im Membrankern	keine Freisetzung von Wirkstoffen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Die meisten Formulierungen enthalten anionische Bindemittel, die mit den QAVs koagulieren und so ihre Wirksamkeit maskieren. ■ geringe mechanische und chemische Beständigkeit ■ kein Langzeiteffekt ■ Adaptation der Mikroorganismen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ISO 22196 ■ ISO 20743 ■ ASTM E 2180 ■ ASTM E 2149 ■ Certika-Proliferationsassay ■ alle experimentellen Methoden 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ASTM 2180: wenn Oberfläche hydrophob ist ■ ASTM 2149: bei QAVs ■ ISO 22196 ■ ISO 20743 (ggf. mit verkürzter Einwirkzeit)
Kontakt aktiv	kovalente Anbindung von antimikrobiellen Wirkstoffen, Enzymen oder Peptiden an polymere Ketten	<ul style="list-style-type: none"> ■ AMPs sollen durch ihre positive Ladung die negativ geladene bakterielle Zellmembran permeabilisieren. ■ Hemmung der Transkription, Translation oder andere Prozesse wie die DNA-, RNA- und Proteinsynthese oder auch der bakteriellen Zellwandsynthese 	Durch die Bindung von QAVs oder antimikrobieller Peptide (AMP), über z. B. Polymerketten an die Beschichtungen, wird gewährleistet, dass die Moleküle die Zytoplasmamembran der Bakterien erreichen und sterilisierende Effekte verhindert werden.	<ul style="list-style-type: none"> ■ AMPs sind vergleichsweise teuer. ■ Entfaltung ihrer Wirksamkeit nur im physiologischen Milieu (Feuchtigkeit, pH-Wert, Salzgehalt) ■ „Biomoleküle“ sind anfällig für proteolytischen Abbau. ■ geringe mechanische und chemische Beständigkeit ■ kein Langzeiteffekt ■ Adaptation der Mikroorganismen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ISO 22196 ■ ISO 20743 ■ ASTM E 2180 ■ ASTM E 2149 ■ Certika-Proliferationsassay ■ alle experimentellen Methoden 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ASTM 2180: wenn Oberfläche hydrophob ist ■ ASTM 2149: bislang nicht belegt für AMPs ■ ISO 22196 ■ ISO 20743 (ggf. mit verkürzter Einwirkzeit)

6 Fazit und Ausblick

Um das Verbreitungsrisiko pathogener Erreger über Berührungsoberflächen zu verringern, werden in Ergänzung zu üblichen Hygienemaßnahmen antimikrobielle Technologien und Werkstoffe genutzt.

Weltweit finden sich derzeit experimentelle Prüfansätze in der Laborentwicklung, die Möglichkeiten zur Bewertung antimikrobieller Oberflächen eröffnen. Unklar ist jedoch, wie eine praxisnahe Wirksamkeitsprüfung solcher Flächen aussehen kann und welche Wirkweisen zur Unterbrechung von Infektionsketten eingesetzt werden sollten.

Es gibt nur wenige belastbare Untersuchungen im Feld, die signifikante Verringerung der Oberflächenbesiedlung durch antimikrobielle Berührungsflächen belegen. Gleiches gilt für den Nachweis einer signifikanten Reduktion von nosokomialen Infektionen, der bisher nur selten erbracht werden konnte.

Dabei ist zu beachten, dass passende Prüfmethode immer in Abhängigkeit von dem postulierten Wirkmechanismus auszuwählen sind. Auch sollten Prüfmethode gewählt werden, die deutlich mehr Anwendungsbezug zeigen als die derzeitigen normierten Verfahren. Diese bisher noch experimentellen Methoden sollten alsbald standardisiert und etabliert werden, um dem Entwickler, Hersteller und Anwender gleichermaßen die notwendige, praxistaugliche, hygienische Sicherheit zu bieten.

Im Ergebnis kann dies bedeuten, dass sich vielleicht deutlich weniger Oberflächentechnologien als antimikrobiell wirksam erweisen als bisher angenommen. Diese wären aber umfangreich geprüft und in der Praxis bewährt.

Der Mangel an eindeutigen Beweisen für den Nutzen von antimikrobiellen Oberflächen und das geringere Verständnis hinsichtlich ihrer Risiken und deren Beherrschung könnten letztlich dazu führen, dass man potenziell wertvolle und verbleibende Interventionsstrategien für eine optimierte Hygiene im Gesundheitswesen verliert, sollten neue Beschichtungstechnologien, Wirk- und Werkstoffe nicht auf der Basis anwendungsrelevanter Prüfergebnisse allgemein akzeptiert werden.

Eine zukunftsfähige optimierte Hygiene im Gesundheitswesen benötigt daher Labor-, Feld-, und Benchmarkttests, die dabei helfen, die Wirksamkeit von antimikrobiellen Werk- und Wirkstoffen, auch im Zusammenspiel mit neuen Reinigungsprozessen, exakt zu bewerten.

Mit Blick auf das drängende Problem steigender Resistenzen ist die Politik gefordert, notwendige Forschungsprojekte zu ergänzenden Hygienemaßnahmen zu fördern und zu finanzieren. Dabei sollten auch das Mikrobiom betreffende Fragen verbindlich aufgenommen werden. Gleiches gilt für Untersuchungen, die klären, inwiefern antimikrobielle Oberflächen die Resistenzentwicklung beschleunigen und/oder verstärken sowie zur Verringerung der Organismenvielfalt beitragen können.

Hier steht die Forschung noch am Beginn – die Zeit aber drängt, um ergänzende Hygienemaßnahmen in Form antimikrobieller Oberflächen wissenschaftlich erschöpfend und korrekt zu bewerten sowie in nachweislich nutzbringende Produkte zu überführen.

Schrifttum

Gesetze, Verordnungen, Verwaltungsvorschriften

Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten; Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bundesgesundheitsbl. 2012, 55:1244–1310, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Medprod_Rili_2012.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 06.03.2020)

Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten (Biozidprodukte-Verordnung – **BPR**) (ABl EU, 2012, Nr. L 167, S. 1–123)

Ergänzung zur Empfehlung „Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten“ der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Epid Bull 6/2018, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/06_18.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 06.03.2020)

Guidance on the Biocidal Products Regulation Volume II Efficacy Assessment and Evaluation (Parts B & C), Version 3.0 April 2018, European Chemicals Agency, https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/bpr_guidance_assessment_evaluation_part_vol_ii_part_bc_en.pdf/950efefa-f2bf-0b4a-a3fd-41c86daae468 (abgerufen am 06.03.2020)

Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – **IFSG**) vom 20. Juli 2000 (BGBl I, 2000, Nr. 33, S. 1045–1077), zuletzt geändert durch Artikel 30 des Gesetzes vom 20. November 2019 (BGBl. I S. 1626)

Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 05. April 2017 über Medizinprodukte (Medizinprodukteverordnung – **MDR**), zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates (ABl EU, 2017, Nr. L 117, S. 1–175)

Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung – **MPBetreibV**) vom 21. August 2002 (BGBl I, 2002, Nr. 61, S. 3396–3404), zuletzt geändert durch Artikel 9 der Verordnung vom 29. November 2018 (BGBl. I S. 2034)

Premarket Notification [510(k)] Submissions for Medical Devices that Include Antimicrobial Agents – Draft Guidance. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, https://www.pharmamedtechbi.com/~media/Images/Publications/Archive/The%20Gray%20Sheet/34/035/01340350003/090108_antimicrobial_510k_draft_guidance.pdf (abgerufen am 23.03.2020, page not found)

Technische Regeln

AATCC TM100:2019 Test Method for Antibacterial Finishes on Textile Materials: Assessment of Antibacterial Finishes on Textile Materials. Research Triangle Park, NC (USA): American Association of Textile Chemists and Colorists

ABNT NBR 16316:2014-11-07 Antimicrobial copper surfaces - Requirements and test methods. Berlin: Beuth Verlag

ASTM E 2149a:2013-12 Test method for Determining the antimicrobial activity of immobilized antimicrobial agents under dynamic contact conditions. West Conshohocken, PA (USA): ASTM

ASTM E 2180:2018 Standard Test Method for Determining the Activity of Incorporated Antimicrobial Agent(s) In Polymeric or Hydrophobic Materials. West Conshohocken, PA (USA): ASTM

DIN EN ISO 846:2019-08 Kunststoffe; Bestimmung der Einwirkung von Mikroorganismen auf Kunststoffe (ISO 846:2019); Deutsche Fassung EN ISO 846:2019. Berlin: Beuth Verlag

DIN EN ISO 20645:2005-02 Textile Flächengebilde; Prüfung der antibakteriellen Wirkung; Agarplattendiffusionstest (ISO 20645:2004); Deutsche Fassung EN ISO 20645:2004. Berlin: Beuth Verlag

DIN EN ISO 20743:2013-12 Textilien - Bestimmung der antibakteriellen Wirksamkeit von textilen Produkten (ISO 20743:2013); Deutsche Fassung EN ISO 20743:2013. Berlin: Beuth Verlag

ISO 20743:2013-07 Textiles; Determination of antibacterial activity of textile products (Textilien; Bestimmung der antibakteriellen Wirksamkeit von textilen Produkten). Genf: ISO

ISO 22196:2011-08 Measurement of antibacterial activity on plastics and other non-porous surfaces (Messung von antibakterieller Aktivität auf Kunststoff- und anderen porenfreien Oberflächen). Genf: ISO

ISO 27447:2019-07 Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics); Test method for antibacterial activity of semiconducting photocatalytic materials (Hochleistungskeramik; Bestimmung der antibakteriellen Aktivität von halbleitenden photokatalytischen Werkstoffen). Genf: ISO

JIS L 1902:2015-07 Textiles; Determination of antibacterial activity and efficacy of textile products. Tokyo: Japan Industrial Standard Association

JIS Z 2801:2000-12 Antimicrobial products; Test for antimicrobial activity and efficacy. Tokyo: Japan Industrial Standard Association. Zurückgezogen 2010-12. Nachfolgedokument JIS Z 2801:2010-12

JIS Z 2801:2010-12 Antimicrobial products; Test for antimicrobial activity and efficacy. Tokyo: Japan Industrial Standard Association

NF S90-700:2019-05 Surfaces with biocidal properties; Method for the evaluation of basic bactericidal activity of a non-porous surface (Oberflächen mit bioziden Eigenschaften; Bewertungsmethode der grundlegenden bakteriziden Aktivität einer porenfreien Oberfläche). Saint-Denis: AFNOR

SN EN ISO 20645:2005-04 Textile Flächengebilde; Prüfung der antibakteriellen Wirkung; Agarplattendiffusionstest (ISO 20645:2004) (Textile fabrics; Determination of the antibacterial activity; Agar diffusion plate test (ISO 20645: 2004). SNV

VDI 5700 Blatt 1:2015-04 Gefährdungen bei der Aufbereitung; Risikomanagement der Aufbereitung von Medizinprodukten; Maßnahmen zur Risikobeherrschung. Berlin: Beuth Verlag

VDI 5703:2015-09 Systematische Entwicklung modellbasierter Prüfungen für Medizinprodukte. Berlin: Beuth Verlag

XP G 39-010 Propriétés des étoffes; Étoffes et surfaces polymériques à propriétés antibactériennes; Caractérisation et mesure de l'activité antibactérienne

Literatur

- [1] Adlhart, C.; Verran, J., Azevedo, NF et al.: Surface modifications for antimicrobial effects in the healthcare setting: a critical overview. *J Hosp Infect* 2018; 99 (3): pp. 239–249. doi:10.1016/j.jhin.2018.01.018
- [2] Ahonen, M.; Kahru, A.; Ivask, A. et al.: Proactive Approach for Safe Use of Antimicrobial Coatings in Healthcare Settings: Opinion of the COST Action Network AMiCI. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14 (4). doi:10.3390/ijerph14040366
- [3] Dreßler, I.; Jin, X.; Budelmann, H. et al.: Zusammenhang von Adhäsion und Reinigung von Mikro- partikeln auf strukturierten Oberflächen. *Chemie Ingenieur Technik* 2018; 90 (3): S. 386–392. doi:10.1002/cite.201600185
- [4] Roth, C.; Sunder, W.; Holzhausen, J. et al.: Bauliche Hygiene im Krankenhaus. Leitfaden zur baulichen Entwicklung von Krankenhäusern aus hygienischen Gesichtspunkten - vom Gebäude bis zum Detail. Fraunhofer IRB Verlag, Stuttgart. 2018. <http://www.irbnet.de/daten/rswb/18049005621.pdf> (abgerufen am 05.03.2020)
- [5] Center for Biofilm Engineering, Montana State University. <http://www.biofilm.montana.edu/multimedia/images/download.html?id=1093> (abgerufen am 05.03.2020)
- [6] Hizal, F.; Rungraeng, N.; Lee, J. et al.: Nanoengineered Superhydrophobic Surfaces of Aluminum with Extremely Low Bacterial Adhesivity. *ACS Appl Mater Interfaces* 2017; 9 (13): pp. 12118–12129. doi:10.1021/acsami.7b01322
- [7] Li, S.; Dong, S.; Xu, W. et al.: Antibacterial Hydrogels. *Adv Sci (Weinh)* 2018; 5 (5): 1700527. doi:10.1002/advs.201700527
- [8] VDI-Statusreport: Keimreduzierung im klinischen Umfeld durch Nanotechnologie. VDI-Fachausschuss 202. Düsseldorf, 2019
- [9] Zollfrank, C.; Gutbrod, K.; Wechsler, P. et al.: Antimicrobial activity of transition metal acid MoO(3) prevents microbial growth on material surfaces. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2012; 32 (1): pp. 47–54. doi:10.1016/j.msec.2011.09.010
- [10] Stallard, CP; McDonnell, KA; Onayemi, OD et al.: Evaluation of protein adsorption on atmospheric plasma deposited coatings exhibiting superhydrophilic to superhydrophobic properties. *Biointerphases* 2012; 7 (1-4): 31. doi: 10.1007/s13758-012-0031-0
- [11] Beyth, N.; Hourri-Haddad, Y.; Domb, A., et al.: Alternative antimicrobial approach: nano-antimicrobial materials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 246012. doi:10.1155/2015/246012
- [12] Siedenbiedel, F.; Tiller, JC.: Antimicrobial Polymers in Solution and on Surfaces: Overview and Functional Principles. *Polymers* 2012; 4 (1): 46–71. doi: 10.3390/polym4010046
- [13] Zhang, X.; Wang, L.; Levänen, E.: Superhydrophobic surfaces for the reduction of bacterial adhesion. *RSC Adv.* 2013; 3 (30): 12003. doi: 10.1039/C3RA40497H
- [14] Zou, L.; Wang, J.; Gao, Y. et al.: Synergistic antibacterial activity of silver with antibiotics correlating with the upregulation of the ROS production. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 11131. doi: 10.1038/s41598-018-29313-w

- [15] Zhu, H.; Guo, Z.; Liu, W.: Adhesion behaviors on superhydrophobic surfaces. *Chem Commun (Camb)* 2014; 50 (30): pp. 3900–3913. doi: 10.1039/C3CC47818A
- [16] Yan, YY.; Gao, N.; Barthlott, W.: Mimicking natural superhydrophobic surfaces and grasping the wetting process: a review on recent progress in preparing superhydrophobic surfaces. *Adv Colloid Interface Sci* 2011; 169 (2): pp. 80–105. doi: 10.1016/j.cis.2011.08.005
- [17] Feng, L.; Li, S.; Li, Y. et al.: Super-Hydrophobic Surfaces: From Natural to Artificial. *Adv. Mater.* 2002; 14 (24): pp. 1857–1860. doi:10.1002/adma.200290020
- [18] Watson, GS; Green DW.; Schwarzkopf, L. et al.: A gecko skin micro/nano structure – A low adhesion, superhydrophobic, anti-wetting, self-cleaning, biocompatible, antibacterial surface. *Acta Biomater.* 2015 Jul; 21:109-22. doi: 10.1016/j.actbio.2015.03.007. Epub 2015 Mar 12.
- [19] Pogodin, S.; Hasan, J.; Baulin, VA. et al.: Biophysical model of bacterial cell interactions with nanopatterned cicada wing surfaces. *Biophys J* 2013; 104 (4): pp. 835–840. doi:10.1016/j.bpj.2012.12.046
- [20] Yang, WJ.; Cai, T.; Neoh, K.-G. et al.: Barnacle cement as surface anchor for “clicking” of antifouling and antimicrobial polymer brushes on stainless steel. *Biomacromolecules* 2013; 14 (6): pp. 2041–2051. doi: 10.1021/bm400382e
- [21] Liu, C.; Faria, AF.; Ma, J. et al. Mitigation of Biofilm Development on Thin-Film Composite Membranes Functionalized with Zwitterionic Polymers and Silver Nanoparticles. *Environ Sci Technol* 2017; 51 (1): pp. 182–191. doi: 10.1021/acs.est.6b03795
- [22] Tiller, JC.; Liao, CJ.; Lewis, K. et al.: Designing surfaces that kill bacteria on contact. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98 (11): pp. 5981–5985. doi: 10.1073/pnas.111143098
- [23] Saini, S.; Belgacem, MN.; Salon, M.-CB. et al.: Non leaching biomimetic antimicrobial surfaces via surface functionalisation of cellulose nanofibers with aminosilane. *Cellulose* 2016; 23 (1): pp. 795–810. doi: 10.1007/s10570-015-0854-1
- [24] Bieser, AM.; Tiller, JC.: Mechanistic considerations on contact-active antimicrobial surfaces with controlled functional group densities. *Macromol Biosci* 2011; 11 (4): pp. 526–534. doi: 10.1002/mabi.201000398
- [25] Hosseinidoust, Z.; Olsson, AL.; Tufenkji, N. et al.: Going viral: designing bioactive surfaces with bacteriophage. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2014; 124:2e16
- [26] Steinhauer, K.; Meyer, S.; Pfannebecker, J. et al.: Antimicrobial efficacy and compatibility of solid copper alloys with chemical disinfectants. 2018, *PLoS ONE* 13(8): e0200748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200748>
- [27] Mathews, S.; Hans, M.; Mücklich, F. et al.: Contact Killing of Bacteria on Copper Is Suppressed if Bacterial-Metal Contact Is Prevented and Is Induced on Iron by Copper Ions. *Appl Environ Microbiol.* 2013 Apr; 79(8): pp. 2605–2611. doi: 10.1128/AEM.03608-12
- [28] Santo, CE.; Morais, PV; Grass, G.: Isolation and Characterization of Bacteria Resistant to Metallic Copper Surfaces. *Appl Environ Microbiol.* 2010 Mar; 76(5): pp. 1341–1348. Published online 2010 Jan 4. doi: 10.1128/AEM.01952-09; PMID: PMC2832357; PMID: 20048058
- [29] Beyth, N.; Yudovin-Farber, I.; Perez-Davidi, M. et al.: Polyethyleneimine nanoparticles incorporated into resin composite cause cell death and trigger biofilm stress in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (51): pp. 22038–22043. doi: 10.1073/pnas.1010341107
- [30] Sondi, I.; Salopek-Sondi, B.: Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria. *J Colloid Interface Sci* 2004; 275 (1): pp. 177–182. doi:10.1016/j.jcis.2004.02.012
- [31] Staehlin, BM.; Gibbons, JG.; Rokas, A. et al.: Evolution of a Heavy Metal Homeostasis/Resistance Island Reflects Increasing Copper Stress in Enterobacteria. *Genome Biol Evol.* 2016 Feb 17; 8(3):811-26. doi: 10.1093/gbe/evw031
- [32] Flemming, H-C.: Microbial growth on ion exchangers. *Water Research* 1987; 21 (7): 745–756. doi: 0.1016/0043-1354(87)90149-7
- [33] Russell, AD.; Hugo, WB.: Antimicrobial activity and action of silver. *Prog Med Chem* 1994; 31: pp. 351–370
- [34] Dunnill, CW.; Page, K.; Aiken, ZA. et al.: Nanoparticulate silver coated-titania thin films—Photo-oxidative destruction of stearic acid under different light sources and antimicrobial effects under hospital lighting conditions. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 2011; 220 (2-3): pp. 113–123. doi:10.1016/j.jphotochem.2011.04.001
- [35] Fisher, L.; Ostovapour, S.; Kelly, P. et al.: Molybdenum doped titanium dioxide photocatalytic coatings for use as hygienic surfaces: the effect of soiling on antimicrobial activity. *Biofouling* 2014; 30 (8): pp. 911–919. doi: 10.1080/08927014.2014.939959
- [36] Hwang, GB.; Noimark, S.; Page, K. et al.: White light-activated antimicrobial surfaces: effect of nanoparticles type on activity. *J. Mater. Chem. B*

- 2016; 4 (12): pp. 2199–2207. doi: 10.1039/C6TB00189K
- [37] Lackner, M.; Maninger, S.; Guggenbichler, J.-P.: Saure Oberflächen als neuartige Kontaktbiozide. *Nachr. Chem.* 2013; 61 (2): S. 112–115. doi:10.1002/nadc.201390038
- [38] Lorenz, K.; Bauer, S.; Gutbrod, K. et al.: Anodic TiO₂ nanotube layers electrochemically filled with MoO₃ and their antimicrobial properties. *Biointerphases* 2011; 6 (1): pp. 16–21. doi:10.1116/1.3566544
- [39] Kramer, A.; Assadian, O.; Exner, M. et al.: *Krankenhaus- und Praxishygiene – Hygienemanagement und Infektionsprävention in medizinischen und sozialen Einrichtungen.* Urban & Fischer in Elsevier (Verlag), 2016. 3. Auflage
- [40] Thanheiser, M.: Vor- und Nachteile antimikrobieller Oberflächen. Vortrag beim 12. Ulmer Symposium Hygieneinfektionen, 17.03.2017
- [41] Treated articles – selected examples for discussion in upcoming CA meeting. CA-May18-Doc.6.1.b. 27.04.2018. https://www.google.com/search?q=CA-May18-Doc.6.1.b&rlz=1C1GGRV_enDE751DE752&oq=CA-May18-Doc.6.1.b&aqs=chrome..69i57.1812j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8 (abgerufen am 05.03.2020)
- [42] Magill, SS.; Edwards, JR.; Bamberg, W. et al.: Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370 (13): pp. 1198–1208. doi: 10.1056/NEJMoa1306801
- [43] Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: European Centre for disease prevention and control; 2013
- [44] Annual epidemiological report. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data: 2012. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe. Luxembourg: Publications Office of the European Union; op. 2012
- [45] Dancer, SJ.: Importance of the environment in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. *The Lancet Infectious Diseases* 2008; 8 (2): pp. 101–113. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70241-4
- [46] Bhalla, A.; Pultz, NJ.; Gries, DM. et al.: Acquisition of nosocomial pathogens on hands after contact with environmental surfaces near hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25 (2): pp. 164–167. doi:10.1086/502369
- [47] Salgado, CD.; Sepkowitz, KA.; John, JF. et al.: Copper surfaces reduce the rate of healthcare-acquired infections in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34 (5): pp. 479–486. doi: 10.1086/670207
- [48] Harbarth, SJ.; Maiwald, M.; Dancer, S.: The environment and healthcare – acquired infections: why accurate reporting and evaluation of biological plausibility are important. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013; 34: pp. 996–997
- [49] Wiegand, C.; Völpe, A.; Ewald, A. et al.: Critical physiological factors influencing the outcome of antimicrobial testing according to ISO 22196 / JIS Z 2801. *PLoS ONE* 2018; 13 (3): e0194339. doi:10.1371/journal.pone.0194339
- [50] von Rheinbaben, F.: Fehler und Fehlervermeidung bei der Desinfektion. *aseptica*, 20 Jhg. 2014, Heft 4, Seite 14
- [51] Kramer A.; Guggenbichler, P.; Heldt, P. et al.: Hygienic relevance and risk assessment of antimicrobial-impregnated textiles. *Curr Probl Dermatol* 2006; 33: pp. 78–109. doi: 10.1159/000093938
- [52] Kramer, A.; Assadian, O.; Christiansen, B. et al.: Stellenwert der antimikrobiellen Ausstattung von Objekten in der Infektionsprävention. *HygMed* 2010 (35(12)): S. 476–478
- [53] Bleichert, P.; Meyer, H.; Grass, G.: Inaktivierung von Bakterien und Viren durch metallische Kupferflächen. *HygMed* 2015; 40 (5): 192–198
- [54] Arinder, P.; Johannesson, P.; Karlsson, I. et al.: Transfer and Decontamination of *S. aureus* in Transmission Routes Regarding Hands and Contact Surfaces. *PLoS ONE* 2016; 11 (6): e0156390. doi:10.1371/journal.pone.0156390
- [55] Pinho, E.; Magalhães, L.; Henriques, M. et al.: Antimicrobial activity assessment of textiles: standard methods comparison. *Ann Microbiol* 2011; 61 (3): pp. 493–498. doi: 10.1007/s13213-010-0163-8
- [56] Grass, G.; Rensing, C.; Solioz, M.: Metallic copper as an antimicrobial surface. *Appl Environ Microbiol* 2011; 77 (5): pp. 1541–1547. doi:10.1128/AEM.02766-10
- [57] Santo, CE.; Taudte, N.; Nies, DH. et al.: Contribution of copper ion resistance to survival of *Escherichia coli* on metallic copper surfaces. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74(4): pp. 977–986. doi:10.1128/AEM.01938-07
- [58] Ockenfeld, K.; Passoth, N.; Schmitz B.: Hygienestandards erweitern! Antimikrobielle Wirksamkeit von Kupfer als Beitrag zur Infektionsprävention. Deutsches Kupferinstitut (Hrsg.), Düsseldorf, 2013, 3. Auflage, S. 13
- [59] Knobloch, JK-M.; Tofern, S.; Kunz, W. et al.: "Life-like" assessment of antimicrobial surfaces by a new touch transfer assay displays strong superiority of a copper alloy compared to silver containing surfaces.

- PLoS ONE 2017; 12 (11): e0187442.
doi:10.1371/journal.pone.0187442
- [60] Bechert, T.; Steinrück, P.; Guggenbichler, JP.: A new method for screening anti-infective biomaterials. *Nat Med* 2000; 6 (9): pp. 1053–1056. doi:10.1038/79568
- [61] Gerhardt, A.; Höfer, D.: A New Approach for a Practical Assessment of Antimicrobial Surfaces Based on a Stamp Assay to Quantify Transfer Routes of Pathogens. *TSD* 2018; 55 (5): pp. 404–409. doi:10.3139/113.110583
- [62] Sanders, E. R.: Aseptic Laboratory Techniques: Plating Methods. *J Vis Exp.* 2012; (63): 3064. Published online 2012 May 11. doi: 10.3791/3064
- [63] Ramamurthy, T.; Ghosh, A.; Pazhani, GP. et al.: Current Perspectives on Viable but Non-Culturable (VBNC) Pathogenic Bacteria. *Front Public Health* 2014; 2: 103. doi:10.3389/fpubh.2014.00103
- [64] Lee, S.; Bae, S.: Molecular viability testing of viable but non-culturable bacteria induced by antibiotic exposure. *Microb Biotechnol* 2018; 11 (6): pp. 1008–1016. doi: 10.1111/1751-7915.13039.
- [65] Tiziana, S.; Laura, D.; Alessandra, R. et al.: ATP bioluminescence assay for evaluating cleaning practices in operating theatres: applicability and limitations. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12879-018-3505-y.pdf>
- [66] Busch, U.; Messelhäuser, U.: Molekularbiologische Methoden in der Lebensmittelüberwachung. *BIOspektrum* 07.09. 15. Jahrgang. S. 743–745
- [67] Grass, G.; Hans, M.; Mücklich, F. et al.: Massive Kupferwerkstoffe in der Hygiene und Infektionsprävention. *Hyg Med* 2015; 40 (11): 458–463

Vorträge zum Thema des VDI-Statusreports

Höfer, D.; Bulitta, C.; Passoth, N.; Schulte, S.; Seifert, M.: Statusreport mit Handlungsempfehlungen zur Leistungsbeschreibung antimikrobieller Oberflächen – Werk und Wirkstoffe, praxisrelevante Prüfverfahren und regulatorische Rahmenbedingungen, 13. Ulmer Symposium Krankenhausinfektionen, 27.–29. März 2019

Bulitta, C.: Risikomanagement und Designempfehlungen, Vortrag im Rahmen der Kooperation der Messe MedTecLIVE in Nürnberg mit dem VDI, 21. Mai 2019

Höfer, D.: Neue Technologien und Testverfahren Vortrag im Rahmen der Kooperation der Messe MedTecLIVE in Nürnberg mit dem VDI, 21. Mai 2019

Höfer, D.; Bulitta, C.; Passoth, N.; Schulte, S.; Seifert, M.: VDI-Statusreport mit Handlungsempfehlungen zur Leistungsbeschreibung antimikrobieller Oberflächen – Werk und Wirkstoffe, praxisrelevante Prüfverfahren und regulatorische Rahmenbedingungen, 11. Innovationsforum Medizintechnik, Tuttlingen, 24. Oktober 2019

Höfer, D.; Bulitta, C.; Passoth, N.; Schulte, S.; Seifert, M.: VDI-Statusreport zur Leistungsbeschreibung antimikrobieller Oberflächen – Werk- und Wirkstoffe, Handlungsempfehlungen, Prüfverfahren und regulatorische Rahmenbedingungen, 15. Kongress für Krankenhaushygiene der DGKH, Berlin, 31. März 2020 (verschoben)

Veröffentlichungen zum Thema des VDI-Statusreports

Passoth, N.: Was müssen antimikrobielle Oberflächen leisten? *Management & Krankenhaus, Supplement „Hygiene kompakt“* 2019; 38 (3): S. 16–17

Passoth, N.: Antimikrobielle Oberflächen zur Infektionsprävention. *Management & Krankenhaus* 2020; 39 (5): im Druck

Die VDI-Gesellschaft Technologies of Life Sciences

Technische Lösungen für den Erhalt und den Schutz von Gesundheit, Umwelt und Natur stehen seit jeher im Fokus des VDI. Die VDI-Gesellschaft Technologies of Life Sciences (VDI-TLS) stellt sich aktuellen gesellschaftspolitischen, technisch anspruchsvollen Herausforderungen, die beispielsweise mit der Klimaveränderung oder dem demografischen Wandel einhergehen. Die Kernaufgabe der VDI-TLS ist es, die umfangreichen Angebote und Dienstleistungen des VDI in den Life Sciences zu bündeln, zusammenzufassen und auszubauen. Sie steht dabei im regen Austausch mit anderen VDI-Gesellschaften. Die VDI-TLS besteht aus den fünf Fachbereichen „Max-Eyth-Gesellschaft Agrartechnik (VDI-MEG)“, „Bionik“, „Biotechnologie“, „Biodiversität, GVO-Monitoring und Risikomanagement“ sowie „Medizintechnik“. Ingenieure, Naturwissenschaftler und Mediziner arbeiten hier über die Grenzen der Fachbereiche hinaus eng zusammen.

Der VDI

Sprecher, Gestalter, Netzwerker

Die Faszination für Technik treibt uns voran: Seit 160 Jahren gibt der VDI Verein Deutscher Ingenieure wichtige Impulse für neue Technologien und technische Lösungen für mehr Lebensqualität, eine bessere Umwelt und mehr Wohlstand. Mit rund 145.000 persönlichen Mitgliedern ist der VDI der größte technisch-wissenschaftliche Verein Deutschlands. Als Sprecher der Ingenieure und der Technik gestalten wir die Zukunft aktiv mit. Mehr als 12.000 ehrenamtliche Experten bearbeiten jedes Jahr neueste Erkenntnisse zur Förderung unseres Technikstandorts. Als drittgrößter technischer Regelsetzer ist der VDI Partner für die deutsche Wirtschaft und Wissenschaft.

Themen, die Sie auch interessieren könnten:

www.vdi.de/publikationen

VDI-Thesen und Handlungsfelder „Medizintechnik – Trends und Perspektiven“, 2017

VDI-Statusreport „Keimreduzierung im klinischen Umfeld durch Nanotechnologie“, 2019

VDI-Thesen und Handlungsfelder „CRISPR/Cas & Co – Neue Biotech-Werkzeuge“, 2017

www.vdi.de/richtlinien

VDI 5700 Blatt 1:2015-04 Gefährdungen bei der Aufbereitung – Risikomanagement der Aufbereitung von Medizinprodukten; Maßnahmen zur Risiko- beherrschung. Berlin: Beuth Verlag

VDI 5706 Blatt 1 Klassifizierung und Design hygienisch relevanter Flächen – Klassifizierung (in Erarbeitung)

VDI 5700 Blatt 3:2019-10 Gefährdungen bei der Aufbereitung – Risiken von erkennbaren Oberflächen- veränderungen an invasiven Medizinprodukten – Maßnahmen zur Risikobeherrschung. Berlin: Beuth Verlag

VDI 5706 Blatt 2 Klassifizierung und Design hygienisch relevanter Flächen – Designhinweise für hygienisch relevanter Flächen unterschiedlicher Risikoklassen (in Erarbeitung)

VDI 5701:2018-05 Biomaterialien in der Medizin – Klassifikation, Anforderungen und Anwendungen. Berlin: Beuth Verlag

VDI 5800 Blatt 1:2020-05 Nachhaltigkeit in Bau und Betrieb von Krankenhäusern – Grundlagen. Berlin: Beuth Verlag