

Antimikrobielle Oberflächen zur Infektionsprävention: VDI-Statusreport

apl. Prof. Dr. med. Dirk Höfer

Institut für Alltagskultur, Bewegung und Gesundheit, PH Freiburg

BVMed-Hygieneforum *online* / 15.12.2022

Work in progress

- Mitglied des VDI Fachausschuss
*„Management hygienisch relevanter Flächen
in medizinischen Einrichtungen“*
- Leiter der Autorengruppe des VDI-Statusreport
„Antimikrobielle Oberflächen zur Infektionsprävention“
- Autorengruppe:
 - Prof. Dr. Clemens Bulitta (HS Amberg-Weiden)
 - Nina Passoth (life sciences communications)
 - Dr. Martin Seifert (Siemens Healthineers)
 - Dr. Simone Schulte (Evonik Ressource Efficiency)

Antimikrobielle Oberflächen zur Infektionsprävention



Welches Maß an Infektionswahrscheinlichkeit sind wir bereit hinzunehmen?

EARS-Net: 670.000 Infektionen, 33.000 Todesfälle,
870.000 DALY im Jahr 2015, v. a. Säuglinge & Senioren
(Cassini et al. Lancet Infect Dis 2019, 19: 56)

Können antimikrobielle Technologien, Werk-/ Wirkstoffe das Risiko einer Verbreitung pathogener Erreger über Berührungsoberflächen (zusätzlich) verringern?

Quelle: Prof. Bonatti

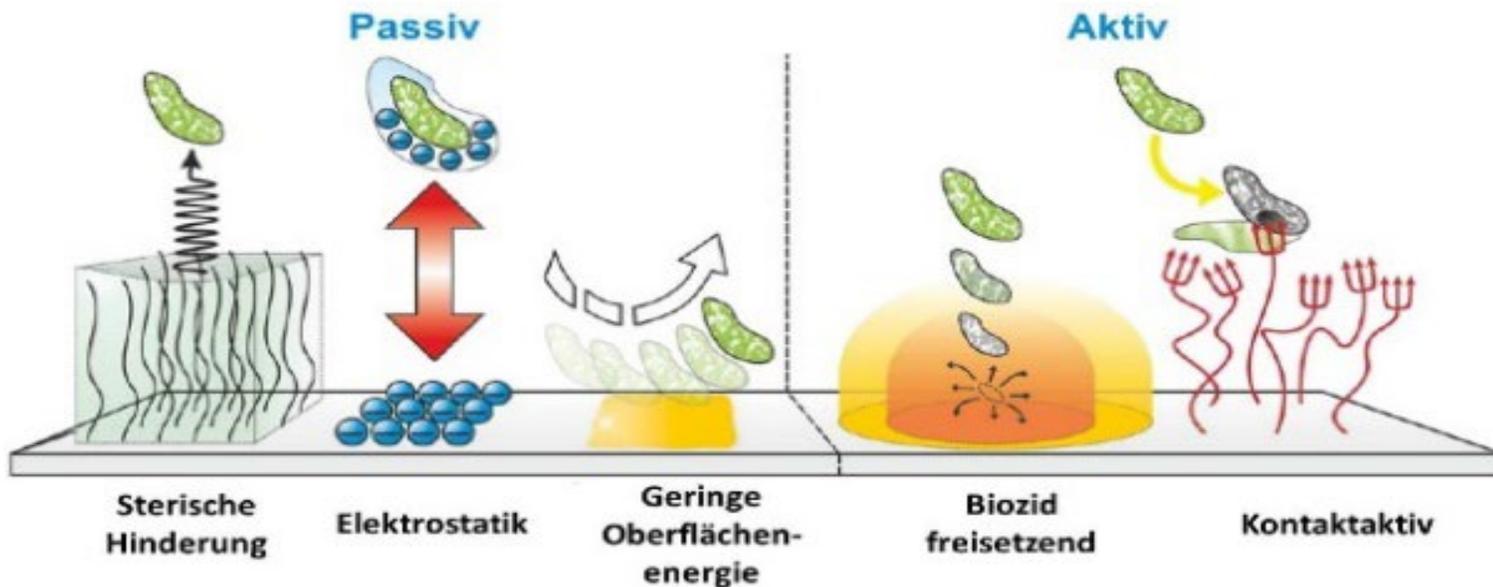
Ziel: Argumentationsleitfaden, der in Abhängigkeit von Anwendung, Werkstoff und Wirkstoff eine praxisnahe Leistungsbeurteilung bietet, aus dem sich für Hersteller und Betreiber Handlungsempfehlungen ableiten lassen



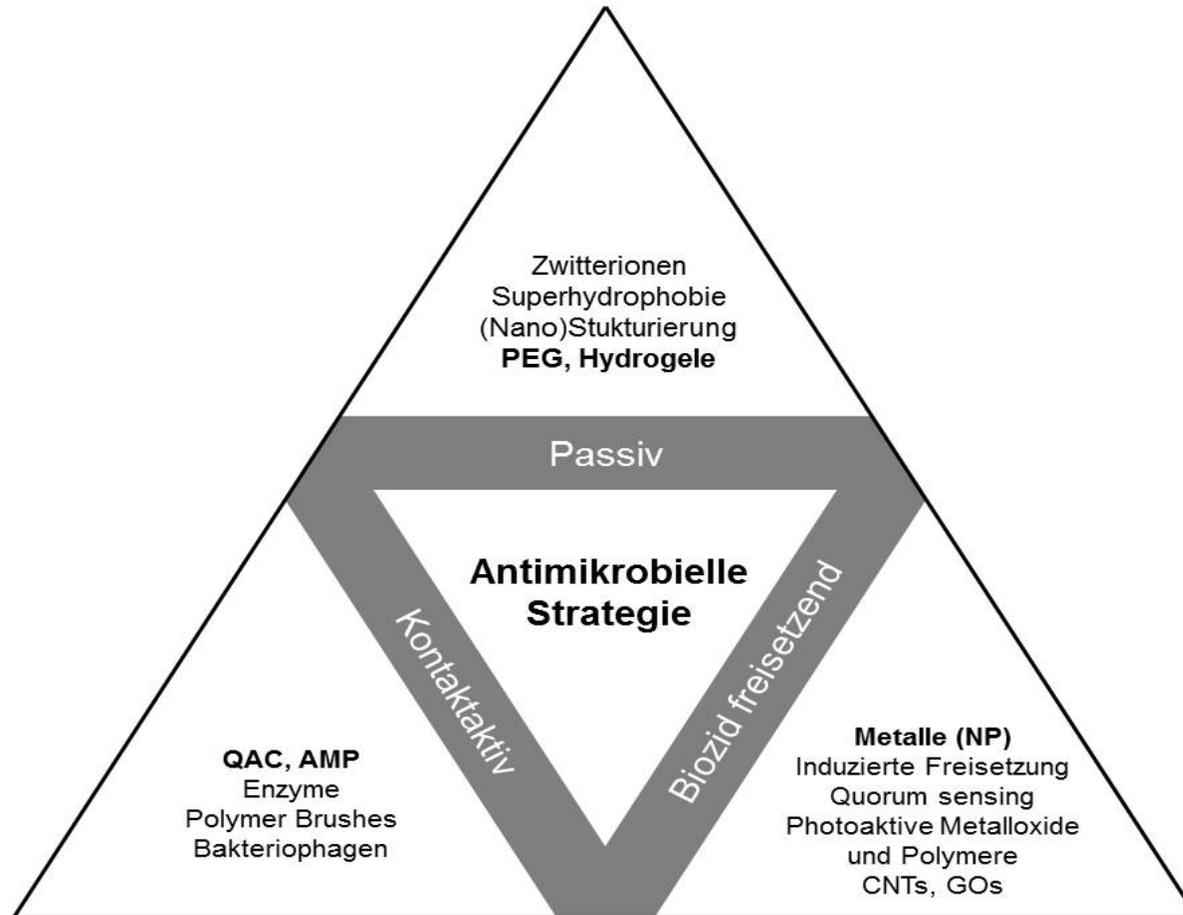
Anwendungsbereiche

Oberflächen medizintechnischer Geräte sowie Bedarfsgegenstände in Einrichtungen des Gesundheits- und Sozialwesens.

Wie können Oberflächen zwischen Hygienezyklen (Reinigung und/oder Desinfektion) möglichst keimarm gehalten werden?

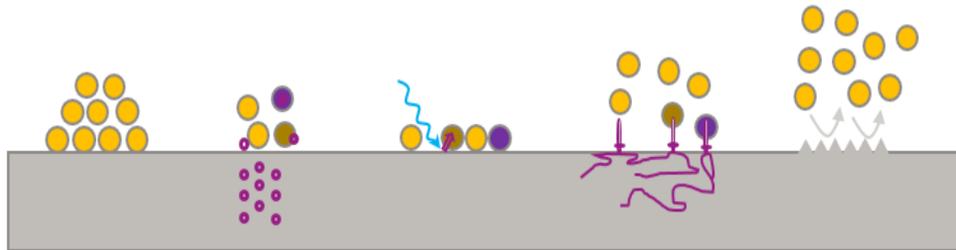


Wirkmechanismen für antimikrobielle Wirkstoffe



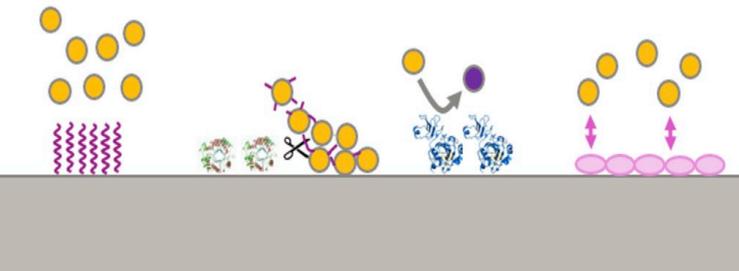
1. Anti-adhesive
2. Contact active
3. Release of Substance
4. Photocatalytic
5. Photodynamic

Technologien für antimikrobielle Beschichtungen



Technology	Anti-microbial loading	Photo-activated Surfaces	Polymeric binders (QAC)	Micro/Nano structured
Strategy	Biocide release (triggered) release	Biocide Release Photochemical cascades	Contact active Biocide anchored in the surface	Passive Settlement prevention, low surface energy
Advantage	State of the art, actives registered	Physical effect → no biocidal regulation	No leaching	Physical effect → no biocidal regulation
Dis-advantage	Leaching, resistance, adaption, overgrowth	Need UV, degradation of organic coating components	Overgrowth, resistance, regulation, not active in an-ionic binders, efficient only in humid environments	Only efficient on dry surfaces, weak mechanical and chemical stability, no long term effect

Technologien für antimikrobielle Beschichtungen



Polymer brushes	Enzymes	Anti-microbial proteins	Probiotics
Contact active Surface recognition prevention, steric repulsion	Contact active Enzymatic breakdown of attached bacteria	Contact active "Biological" biocide	Contact active Harmless biofilm crowds out harmful microbes
Physical effect → no biocidal regulation	biological	biological	biological
sensitive to org. contamination, weak mechanical and chemical stability, no long term effect	Realization, up-scale, very specific targets, efficient only in humid and mild (physiological) environments	Realization, up-scale, very specific, very expensive, efficient only in humid and mild environments	Realization, up-scale, care, stability, microbial community not predictable

Regulatorische Anforderungen

MDR 2017/745 & FDA

...empfiehlt

- zur Beurteilung antimikrobieller Produkte die klinische Nutzung zu simulieren, d.h. Temperatur, Körperflüssigkeit, Dynamik der Umgebung, Kontaktzeit der Mikroorganismen mit dem Körper

RKI

...kritisiert

- zu geringe Keimreduktion
- nachlassende Wirksamkeit Abnutzung/Verschmutzung
- Kreuzreaktionen mit chemischen Substanzen
- Förderung von Resistenzen
- Öko-/Humantoxizität
- falsche Sicherheit
- Vernachlässigung evidenzbasierter Hygiene

BPR

Stufe 1 Proof of principle:
Tests unter relevanten
Bedingungen

Stufe 2 praxisnahe Tests

Stufe 3 Feldstudien:
Wirknachweis bei
gesundheitlichen
Aussagen

Pro- und Contra Matrix zu Technologien, Wirkmechanismen und Testverfahren

Normative Verfahren Typprüfungen

Agardiffusionstests

ISO 20645

SN 195920

Suspensionstests

ISO 20743

AATCC 100

non-Challenge

non-Agar Tests

ISO 22196

ASTM E 2149 /

ASTM 2180

Nicht-kulturelle Methoden

VBNC Methoden

FISH,

Membran-

verlängerung,

enzymat. Aktivität

ATP Biolumineszenz

Molekularbiologische

Methoden

Experimentelle Verfahren Phase 2 / Stufe 2

Contact killing-Methode

Touch transfer-Methode

Certika-Verfahren

Replica-Plating

Transfer-Prüfverfahren

Bewertung

mikrobieller

Anhaftung

Normative Tests sind praxisfern

Organische Anschmutzungen stören die antimikrobielle Wirkung

Nahezu alle Verfahren arbeiten mit unrealistischen Prüfbedingungen:

- a) Praxisferne Temperatur (37°C)
- b) beträchtliches Flüssigkeitsvolumen
- c) lange Einwirkzeiten
- d) Keimzahl des Inokulums realitätsfremd - i.d.R. zu hoch:
(Das spiegelt eher Kontaminationen mit Blut oder Speichel wider,
aber nicht trockene Nutzungsbedingungen vieler Medizinprodukte)

Normative Ansätze führen zu hohen Keimreduktionen:

Überzogene Erwartungen an die Performance in der Praxis,
insb. quantitative Suspensionstests

Werden neuen Technologien nicht gerecht (z.B. anti-adhäsiv)

Ziel ist eine valide Risiko-Nutzen-Bewertung antimikrobieller Ausstattungen von Objekten

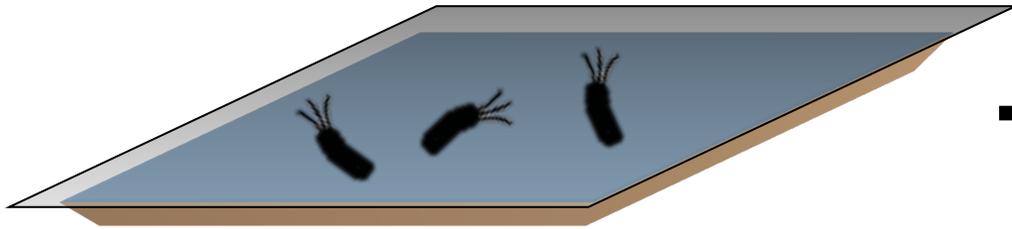
Anforderungen an Oberflächen und praxisnahe Prüfungen

- Keine Förderung der Ausbildung von Resistenzen
- Keine adversen Effekte auf Mensch und Umwelt
- Risikobeurteilung der Erreger-Verbreitung
- Mechanisch und chemisch beständig
- Langzeiteffekt über die Lebensdauer einer Beschichtung
- Wirksam an der Grenzfläche fest/gasförmig
- Wirksam auch bei organisch und anorganischer Verschmutzung
- Wirksam gegen ein breites Erregerspektrum
- Schneller Wirkeintritt 5 min - 60 min, KBE-Reduktion > 3 log

Normativer Test JIS Z 2801 / ISO 22196



Tropfen-Inokulum (nass)

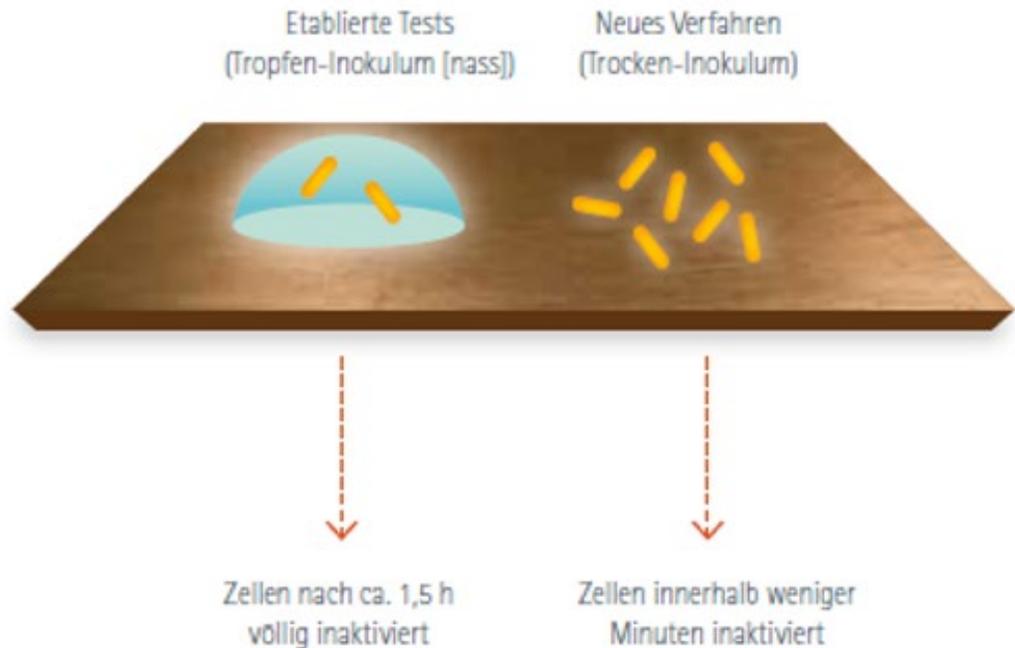


Folienabdeckung (nass)



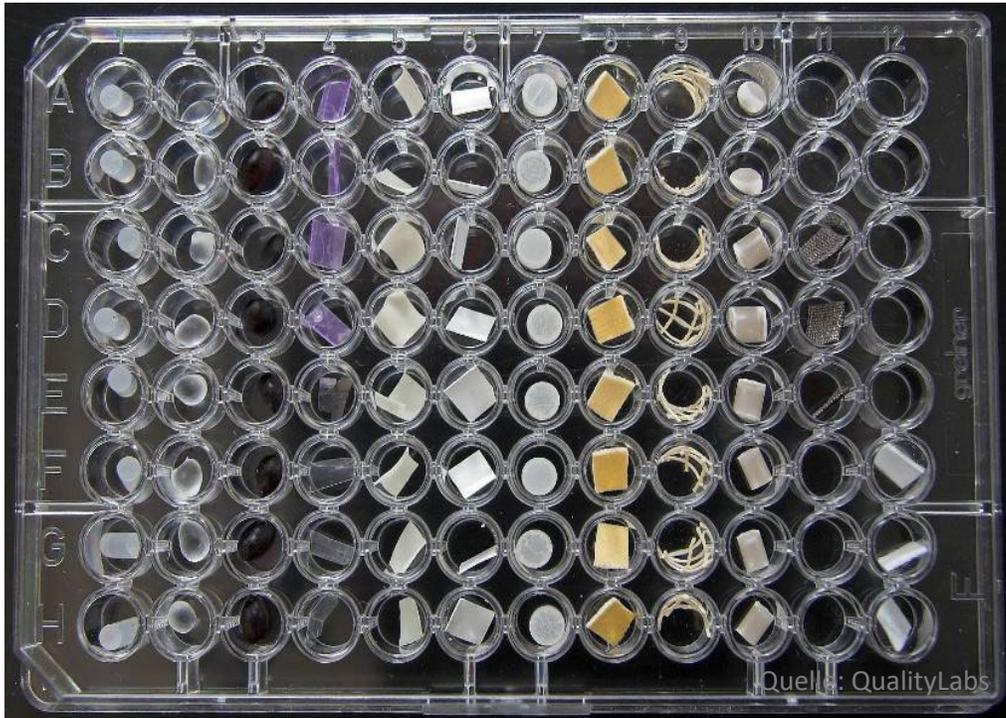
Ablösen adhärenter Zellen

Neue Labortestmethoden - contact killing wirksam an der Grenzfläche fest/gasförmig

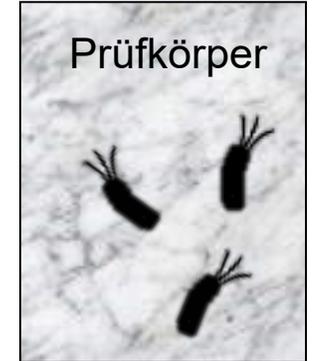


Grafik 3: Vergleich etablierter Tests mit dem neuen Verfahren nach Santo et al. [16]

CERTIKA-Proliferations-Assay



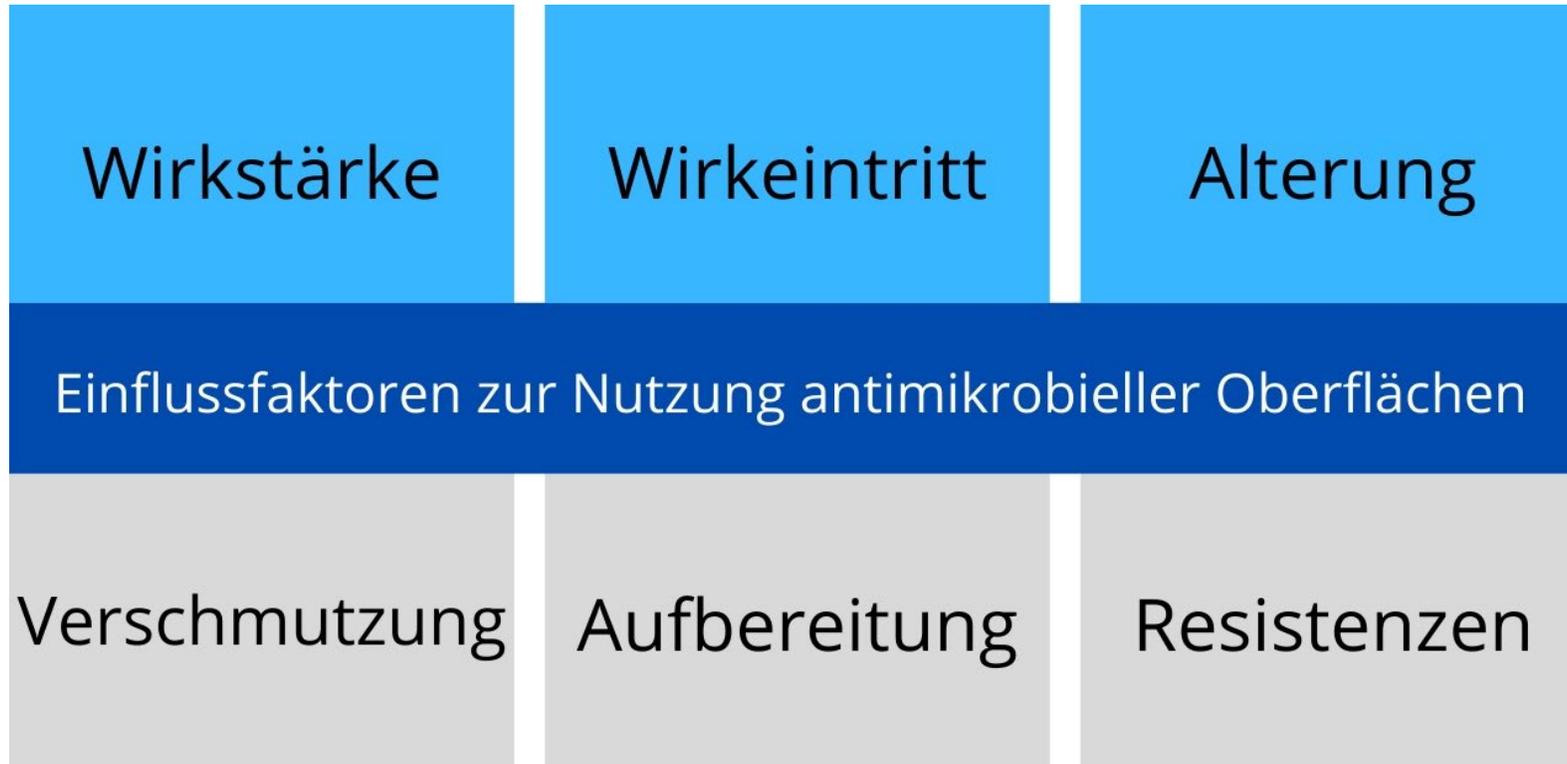
Wie viele lebende und adhärente Keime lassen sich wiederfinden?



Sind adhärente Keime im Stande infektiöse Tochterzellen zu bilden?
Geht von diesen auf der kontaminierten Fläche ein Infektionsrisiko aus?



Einflussfaktoren der Nutzung antimikrobieller Oberflächen



Kein einheitliches Testprozedere !



Es braucht weiterführende Prüfverfahren !

**Normative Verfahren
Typprüfungen**

**Experimentelle Verfahren
Phase 2 / Stufe 2**

Feldstudien

- unter simulierten Umgebungsbedingungen (künstlicher Urin, Speichel, Schweiß, Plasma...)
- Test mit applikationstypischen Keimen
- Mehrfach-Verkeimung
- Simulation von Alterung (ASTM F 1980) und Gebrauch
- um den Einfluss der Aufbereitung/Verschmutzung zu erfassen
- um wirkhemmende Störeinflüsse zu erkennen
- um die regulatorischen Anforderungen zu erfüllen
- um das Maß der Infektionsprävention festzulegen

Transfer-Prüfverfahren

Bewertung des bakteriellen Hand-zu-Objekt-Abtrags

1.

Kontaktparameter



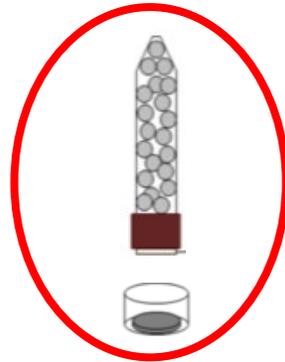
24°C / 50% RLF /
2 sec Kontakt zum
Bedienelement
bei 0,8 N Tastendruck

2.

Berührungssimulation

Materialoberfläche

Staphylokokken
100 KBE/cm²



Hand OTA /
Latexhandschuh
Enterokokken
10.000 KBE/cm²

3.

Übergangswahrscheinlichkeit

$$\begin{pmatrix} 0,8 & 0,6 \\ 0,2 & 0,4 \end{pmatrix} * \begin{pmatrix} 0 \\ 1020 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 612 \\ 408 \end{pmatrix}$$



$$\begin{pmatrix} 0,8 & 0,6 \\ 0,2 & 0,4 \end{pmatrix} * \begin{pmatrix} 10000 \\ 100 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 8060 \\ 2040 \end{pmatrix}$$



Kapitel II Anforderung an die Auslegung und Herstellung der Produkte 11. Infektionen und mikrobielle Kontaminationen

... die Produkte und ihr Herstellungsverfahren werden so ausgelegt, dass das Infektionsrisiko für Patienten, Anwender und ggf. Dritte ausgeschlossen oder so gering wie möglich gehalten wird.

Die Auslegung muss...

- b) eine leichte und sichere Handhabung erlauben,
- c) ein Entweichen von Mikroben aus dem Produkt und/oder eine mikrobielle Exposition während der Verwendung so weit wie möglich verringern
- d) und eine mikrobielle Kontamination des Produkts verhindern.

...und zwar auch in Kombination zu anderen Produkten
(Abschnitt 14.)

Fazit

- Antimikrobielle Technologien könnten als potenziell zusätzliche Interventionsstrategie für evidenzbasierte Hygiene im Gesundheitswesen eingestuft werden.
- Dazu sollten die Regelungslücken in der Zulassung dringend geschlossen werden, indem neue Beschichtungstechnologien, Wirk- und Werkstoffe praxisnah berücksichtigt werden.



Ausblick

- Eine zukünftige optimierte Hygiene im Gesundheitswesen benötigt Labor-, Feld- und Benchmark-Tests, die dabei helfen, die Wirksamkeit antimikrobieller Technologien exakt zu bewerten – und zwar
 - im Gebrauch und im Ausmaß der Infektionsprävention
 - im Zusammenhang mit neuen Reinigungstechnologien.
- Dieser Ansatz gilt für antimikrobielle Beschichtungen wie auch für antimikrobielle Werkstoffe gleichermaßen.
- Anzustreben ist eine Qualitätssicherung antimikrobieller Beschichtungen auf Kontaktflächen zur Prävention von Schmierinfektionen in hygienesensiblen und patientennahen Bereichen.

Vielen Dank für Ihr Interesse

Der Statusreport ist abrufbar unter:

www.vdi.de/ueber-uns/presse/publikationen/details/antimikrobielle-oberflaechen-zur-infektionspraevention

apl. Prof. Dr. Dirk Höfer

Institut für Alltagskultur, Bewegung und Gesundheit
PH Freiburg

Rückfragen zu antimikrobielle Oberflächen

Tel.: 0177-9586963

dr.hoefer@gmx.de

Antimikrobielle Oberflächen zur Infektionsprävention

Werk- und Wirkstoffe, Prüfverfahren
sowie rechtliche und regulatorische
Rahmenbedingungen

VDI-Statusreport
April 2020