

# Wirkstofffreie, antibakteriell wirkende Wundauflagen – Eine Alternative zur Sanierung infizierter Wunden?

**Wundinfektionen verzögern nachweislich die Heilung. Sie werden durch pathogene Keime verursacht, die in die Wunde eindringen, sich dort vermehren und dabei Giftstoffe erzeugen, die sowohl auf das Wundgewebe als auch auf den gesamten Organismus wirken. Übliche Verfahren zu ihrer Bekämpfung sind die systemische Antibiotikagabe und die lokale Antisepetik. Die hierfür eingesetzten Wirkstoffe können aber auch körperlge Zellen negativ beeinflussen. Wundauflagen wie Cutisorb® Sorbact®, die das Prinzip der hydrophoben Wechselwirkung nutzen, reinigen dagegen auf rein physikalischer Basis und ohne Nebenwirkungen. Das Funktionsprinzip und die Einflussfaktoren werden im Folgenden erläutert.**

## Wundinfektionen und Wundbehandlung

Bei der Besiedlung von Gewebe vermehren sich die Wundkeime, lösen durch die Freisetzung von Toxinen und Enzymen lokale Gewebsschädigungen aus und können sich sogar in die Blutbahn ausbreiten. Der menschliche Körper verfügt über zahlreiche Abwehrmechanismen wie das Komplementsystem, die Phagozytose, antimikrobielle Peptide (Defensine) und andere Strukturen des unspezifischen Immunsystems. Es können aber auch spezifische Antikörper gegen besiedelnde Keime aktiviert werden, um die Keimzahlen zu reduzieren. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass hohe Keimzahlen im Gewebe die Wundheilung verzögern. Der Schwellenwert für eine Infektion ist bei Patienten mit Diabetes mellitus, unter Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva oder mit gestörter peripherer Durchblutung wesentlich herabgesetzt. Das Vorhandensein von Fremdstoffen – beispielsweise chirurgisches Nahtmaterial – senkt diese Schwelle ebenfalls.<sup>1</sup> Keimzahlen von mehr als  $10^5$ /g Gewebe korrelieren in ansonsten gesundem Gewebe mit einer schlechten Wundheilung und verzögern das Anwachsen von Hauttransplantaten.<sup>2</sup> Andererseits wurde an Nagetie-

ren gezeigt, dass das Vorhandensein geringer Bakterienmengen den Wundheilungsprozess über eine Stimulierung der Kollagen-Hydroxyprolin-Bildung verbessern kann.<sup>3,4</sup>

Die Wundreinigung beginnt in der Regel mit einer mechanischen Reinigung mit Wasser, Pufferlösungen oder Desinfektionsmitteln, um Bakterien und Wundbeläge zu entfernen.<sup>5,6</sup> Diese Maßnahme ist äußerst wichtig, da Wundbeläge die Wundheilung behindern. Eine systemische Verabreichung von Antibiotika ist angezeigt, sobald sich die klassischen Infektionszeichen oder eine Ausbreitung von Keimen über die Blutbahn entwickeln. Nach jahrzehntelanger Erfahrung wird heute die Anwendung von lokalen Antibiotika in der Regel abgelehnt, weil diese die Bildung von Antibiotikaresistenzen fördern und sich antibiotikaresistente Wunderreger wie z.B. *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus-Spezies*, *Pseudomonas aeruginosa*, aber auch koagulase negative Staphylokokken und Streptokokken<sup>7,8,9</sup> inzwischen in vielen Bereichen zum Problem entwickeln. Gefordert wird neben einer strengen Indikationsstellung bei der Verwendung von Antibiotika, eine neue und trotzdem effektive Möglichkeit zur Bekämpfung der Wundinfektionen. Das Prinzip der hydrophoben Wechselwirkungen bildet daher eine Alternative im Kampf gegen die Wundinfektion.

## Das hydrophobe Prinzip und die Hydrophobizität bei Bakterien

Wenn zwei wasserabstoßende (hydrophobe) Moleküle aufeinanderstoßen, pressen die umgebenden Wassermoleküle die hydrophoben Moleküle auf Grund der Wasserstoffbrücken zwischen den Wassermolekülen zusammen. Obwohl zwischen den beiden hydrophoben Molekülen keine direkte Anziehungskraft besteht, lagern sich diese über die so genannte hydrophobe Wechselwirkung aneinander. Die Wassermoleküle umgeben die hydrophoben Teilchen wie ein Mantel und halten sie zusammen (Abb. 1).<sup>10</sup>

In zahlreichen Studien wurde nachgewiesen, dass Bakterien wie z.B. *Staphylococcus aureus* und Gruppe-A-Streptokokken – beide weit verbreitete Wundkeime – sowie der Hefepilz *Candida albicans* in der Regel eine ausgeprägte Hydrophobizität der Zelloberfläche (Cell Surface Hydrophobicity/CSH) aufweisen.<sup>11,12,13,14</sup> Solche Eigenschaften sind für Mikroorganismen von grundlegender Bedeutung, da sie ihnen beispielsweise die Anlagerung an Oberflächen ermöglichen, die ihre Nahrungsgrundlage bilden. Verschiedene Strukturen wurden identifiziert, die der Zelloberfläche ihre Hydrophobizität verleihen. So zum Beispiel die fransenartige Proteinstränge, Fimbrien, von *Escherichia coli*, die die Adhäsion mit der Darmwand vermitteln.<sup>15,16</sup> Weitere hydrophobe Strukturen sind die Lipoteichonsäure in der Zellwand grampositiver Bakterien<sup>13</sup> sowie Proteine von *Candida albicans*, die sogenannten „Hydrophobine“.<sup>17</sup>

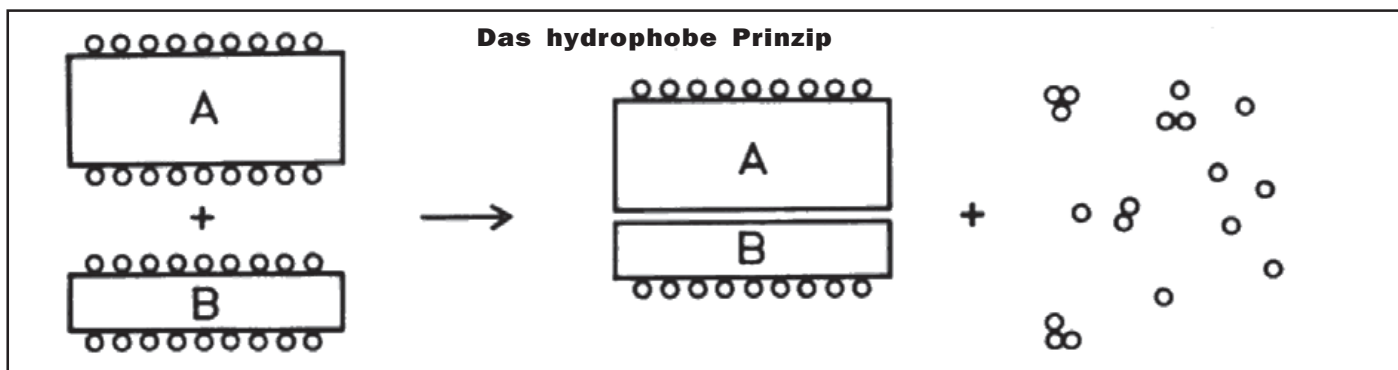


Abb. 1:  
Zwei hydrophobe Moleküle – hier A und B – stoßen zusammen und binden auf Grund hydrophober Wechselwirkungen aneinander. Bei diesem Vorgang werden Wassermoleküle (o) verdrängt (modifiziert nach<sup>10</sup>).

### Zelloberflächen-Hydrophobizität und Pathogenität

Der erste Schritt bei Infektionen von Haut und Schleimhäuten ist die Adhäsion von Bakterien an verletztes Gewebe. Die erste Anhaftung erfolgt über hydrophobe Wechselwirkungen zwischen Mikroorganismen und Wirtsgewebestrukturen oder aber auch über Ladungswechselwirkungen. Eine einfache Methode zur Bestimmung der Zelloberflächen-Hydrophobizität ist der Aggregationstest, S A T genannt.<sup>18,19</sup> Damit konnte gezeigt werden, dass die Zelloberflächen-Hydrophobizität von Keimen auch durch Wachstumsbedingungen beeinflusst werden kann.<sup>14,20</sup> So erhöht die Stimulation von Wundverhältnissen, so z.B. die Anwesenheit von Serum unter CO<sub>2</sub>-Atmosphäre die Ausbildung von Zelloberflächen-Hydrophobizität von *Staphylococcus aureus*, *koagulasenegativen Staphylokokken*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas*

*aeruginosa*, *Candida albicans* und verschiedenen anderen Bakterien (s. Tabelle 1).<sup>21</sup> Untersuchungen und Arbeiten weiterer Autoren konnten zeigen, dass ein Wachstum auf nährstoffarmen Medien – also die Nachahmung des schlechten Versorgungszustandes auf der Haut – bei verschiedenen Erregern die Expression von Molekülen fördert, die eine Bindung über extrazelluläre Matrix-Proteinen vermitteln.<sup>22,23</sup>

### Das Cutisorb® Sorbact®-Prinzip

Cutisorb® Sorbact®-Wundauflagen machen sich die hydrophoben Oberflächeneigenschaften von wundpathogenen Keimen zu nutze. Sie bestehen aus Azetat- oder Baumwollgewebe, das mit dem Fettsäurederivat DACC (Diacylcarbamoylechlorid) verestert ist. Diese Beschichtung verleiht dem Material stark hydrophobe Eigenschaften. In Anwesenheit von Feuchtigkeit, z.B. Wundexsudat, lagern sich Wundkeime über hydrophobe Wechselwirkung an die Oberfläche an und werden mit dem Verbandwechsel aus der Wunde entfernt. Durch eine konsequente Behandlung mit Cutisorb® Sorbact® wird die Zahl der Mikroorganismen soweit reduziert, dass der Wundheilungsprozess nicht mehr behindert wird. Da das Prinzip der hydrophoben Wechselwirkung auf der Verdrängung von Wassermolekülen beruht, kann dieser Effekt nur auf feuchten Wunden richtig zur Geltung kommen.

Zur Bestätigung dieses Prinzips wurden von uns eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt.

In-vitro-Studien zur Bindefähigkeit von Bakterien und Pilzen an die hydrophobe Wundauflage haben grundlegende Erkenntnisse bezüglich der Effektivität von Cutisorb® Sorbact® geliefert.

Für diese Studien dienten ausgewählte, häufig vorkommende, pathogene Wundkeime als Untersuchungsobjekte. Ein Quadratzentimeter der Wundauflage wurde jeweils in Gegenwart einer definierten Bakteriensuspension inkubiert. In regelmäßigen Zeitabständen wurde die Anzahl gebundener Bakterien auf der Wundauflage gemessen. Diese Messung erfolgte über den Nachweis von mikrobiellen ATP mittels Biolumineszenz und ermöglicht über eine Standardkurve eine quantitative Aussage bezüglich der gebundenen Bakterienmenge.<sup>42</sup>

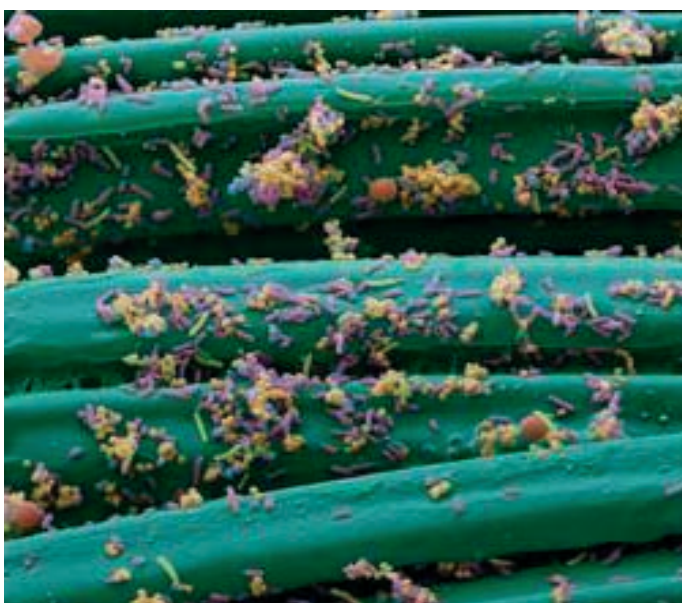


Abb. 2:  
Cutisorb® Sorbact®-Fasern mit gebundenen Mikroorganismen unter dem Rasterelektronenmikroskop in 2000facher Vergrößerung: Staph. aureus (gelb), Enterococcus faecalis (blau), Pseudomonas aeruginosa (violett), Klebsiella spec. (gelbgrün) und Candida albicans (orange).

**Tabelle 1: Einfluss der Kulturbedingungen auf die Ausbildung der Zelloberflächen-Hydrophobizität bei 3 typischen Wundbakterien im Aggregationstest (SAT) (modifiziert nach <sup>21</sup>)**

Kulturbedingungen	Zelloberflächen-Hydrophobizität (S A T - Wert)		
	<i>Staphylococcus</i>	<i>Escherichia</i>	<i>Pseudomonas</i>
	<i>aureus</i>	<i>coli</i>	<i>aeruginosa</i>
Blut, O <sub>2</sub>	> 2	> 2	> 2
Blut, 5% CO <sub>2</sub>	2	2	> 2
Blut + Serum, 5% CO <sub>2</sub>	1	0,5	1
Haematin, O <sub>2</sub>	> 2	2	> 2
Haematin, 5% O <sub>2</sub>	2	2	2
Haematin + Serum CO <sub>2</sub>	0,5	0,25	1

Ein niedriger SAT-Wert bedeutet eine hohe Zelloberflächen-Hydrophobizität. Sie wird durch die Anwesenheit von CO<sub>2</sub> sowie Serum im Kulturmedium vergrößert, wodurch der SAT-Wert abnimmt.

Die Ergebnisse zeigen, dass bereits nach 10-minütiger Inkubation der Wundauflage in einer Bakterien-suspension mit definierter Keimzahl, die Bakterienbindung deutlich zunimmt und nach 120 Minuten ein Maximum erreicht wird.

Weitergehende Untersuchungen haben gezeigt, dass gebundene Mikroben über 20 Stunden konstant gebunden bleiben und sich nicht oder nur noch in sehr geringem Maße vermehren. Dies ist ein Hinweis darauf, dass der Stoffwechsel der Krankheitserreger durch die Bindung an die Wundauflage herabgesetzt wird.

In weiteren Experimenten wurden schrittweise größere Mengen an Mikroorganismen eingesetzt und bezüglich ihrer Bindung an Cutisorb® Sorbact® beobachtet. Für die untersuchten bakteriellen Erreger *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis* und *Fusobacterium nucleatum* zeigte sich, dass es innerhalb der eingesetzten Keimzahlen (10<sup>8</sup> - 10<sup>9,5</sup> Zellen) nicht zu einer Bindungs-sättigung kommt. Lediglich für den Pilz *Candida albicans* wurde eine Sättigung von 10<sup>4,8</sup> Zellen pro cm<sup>2</sup> Wundauflage erreicht.

Somit ist Cutisorb® Sorbact® in der Lage wesentlich größere Mengen an Mikroorganismen zu binden als wir erwartet hatten und als experimentell eingesetzt werden können.

Zudem konnte an Schweinen gezeigt werden, dass durch die hydrophobe Wundauflage die Heilung von mit *Staphylococcus aureus* infizierten Wunden deutlich verbessert wird.<sup>24</sup> In einer Studie mit Neugeborenen zeigte diese im Vergleich zu der Ethanol/Chlorhexidin-Desinfektion genauso gute Erfolge in der Eindämmung der Infektion.<sup>25</sup> Auch die Wundheilung bei Patienten, deren Wunden mit verschiedenen Keimen infiziert waren, sowie das Anwachsen von Hauttransplantaten wurde durch die hydrophobe Wundauflage gefördert.<sup>26-28</sup>

Da Wunden in der Regel mit desinfizierenden und antiseptischen Mitteln gereinigt werden, interessierte uns, ob diese die Hydrophobizität von Mikroorganismen reduzieren und somit einen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit von hydrophoben Wundauflagen haben. Aufgrund dessen wurde der Einfluss von Desinfektionsmitteln und Antiseptika, sowie einem häufig verwendeten Medikament zur lokalen Betäubung der Haut (Emla®), auf die Zelloberflächen-Hydrophobizität häufig vorkommender Erreger untersucht.

Von einer Vielzahl getesteter Substanzen, reduzierte lediglich der Wirkstoff Lidocaine (Emla®) die Zelloberflächenhydrophobizität.

Weiterhin führte Askina® Gel als einziges Hydrogel zu einer verminderten Expression von hydrophoben Oberflächeneigenschaften und wird deshalb nicht für eine Kombinationstherapie mit hydrophoben Wundauflagen empfohlen.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass hydrophobe Bakterien vorzugsweise in einem feuchten Milieu an die Wundauflage binden und mit dieser entfernt werden. Sie vermehren sich nach Bindung an den Verband nur noch in geringem Maße und bilden aufgrund des reduzierten Stoffwechsels keine extrazellulären Toxine und Enzyme mehr.

Durch Einsatz von Cutisorb® Sorbact® wird die Zahl der infizierenden Keime soweit reduziert, dass der natürliche Heilungsprozess einsetzen kann. Dass nicht sämtliche Bakterien entfernt werden, könnte sogar von Vorteil sein, da eine geringe Anzahl von Mikroorganismen positive Effekte auf die Wundheilung zu haben scheint.<sup>3</sup>

Wir halten Cutisorb® Sorbact® für eine geeignete Alternative, um topische Antibiotika und Antiseptika zu ersetzen und somit die Ausbreitung von antibiotikaresistenten Organismen zu vermindern.

**Literatur beim Verfasser**

**Verfasser:**

Professor Asa Ljungh  
 Professor Torkel Wadström  
 Department of Medical Microbiology  
 University of Lund

S-22362 Lund  
 Sweden