

Keimreduzierung im klinischen Umfeld durch Nanotechnologie



VDI-Statusreport
Februar 2019

Vorwort

Krankenhausinfektionen werden in den nächsten Jahrzehnten eine der häufigsten Todesursachen in den entwickelten Staaten darstellen. Eine noch konsequentere Einhaltung der bestehenden Hygienevorschriften ist deshalb sicherlich ein vorrangiges Ziel.

Angesichts des bereits aktuellen Ausmaßes des Problems sollte mit Nachdruck und Engagement an innovativen Strategien zur Bekämpfung des Problems gearbeitet werden.

Die Nutzung der Nanotechnologie kann eine solche innovative Strategie darstellen. Bereits 2015 wurde deshalb ein entsprechender Fachausschuss im VDI gegründet, um sich des Themas anzunehmen. Der Fachausschuss sollte sich speziell mit der Thematik Keimreduzierung im klinischen Umfeld mithilfe der Nanotechnologie befassen.

Nanomaterialien sind seit jeher Teil unserer Umwelt. Beispielsweise werden auf jeder Silber- oder Kupferoberfläche durch natürliche Redoxreaktionen Nanosilber- oder Nanokupferobjekte gebildet. Demgegenüber ist der gezielte Einsatz von Nanomaterialien und Nanotechnologien zur Funktionalisierung von Materialien und Oberflächen ein noch relativ junges Forschungsgebiet. Im Hinblick auf die medizintechnischen Anwendungen steht vor allem die antimikrobielle Funktionalisierung von Oberflächen im Fokus. Im Laufe der Erstellung dieses Statusreports wurde deutlich, dass auch der Beitrag von unbelebten Oberflä-

chen zur Keimübertragung und der Beitrag von antimikrobiellen Oberflächen zur Keimreduzierung noch relativ unerforscht sind. Sicher ist eigentlich nur, dass der Mensch nicht mit gefährlichen Keimen auf die Welt kommt, sondern diese im Laufe seines Lebens erwirbt. Unbestreitbar ist auch, dass die Kliniken im Moment einen hohen Aufbereitungsaufwand betreiben, um unbelebte Oberflächen nach genau definierten Vorschriften regelmäßig von Keimen zu befreien. Allein diese Tatsache legt es nahe, Oberflächen zwischen zwei Reinigungszyklen so keimarm wie möglich zu halten.

Der Fachausschuss will mit seinen Aktivitäten deshalb aktiv zu einer Strategieentwicklung zur Keimreduzierung auf Basis von Nanotechnologien und antimikrobiellen Oberflächen beitragen und gezielt ein Problembewusstsein bei Entscheidungsträgern herbeiführen. Ziel dieses ersten Statusreports ist es, den Einsatz von Nanotechnologien zur Keimreduzierung im klinischen Umfeld aus allen wichtigen Blickwinkeln zu beleuchten. Daher setzt sich der Fachausschuss aus Ingenieuren, Medizinern, Physikern und Chemikern aus universitären Kliniken, materialwissenschaftlichen Instituten gemeinsam mit Vertretern von Unternehmen und staatlichen Institutionen zusammen.

An dieser Stelle danke ich allen Fachausschussmitgliedern für ihr Engagement bei der Erstellung dieses Statusreports.

Düsseldorf im Januar 2019

Dipl.-Kaufmann Adi Parz
Vorsitzender des VDI-Fachausschusses 202
Keimreduzierung im klinischen Umfeld
durch Nanotechnologie

Autoren

Dr. Christian Alex, Gesundheits- und Pflegepolitischer Arbeitskreis der CSU, Waal

Dr. Jörg Bossert, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena

Dr. Ralph Brückner, HECOSOL GmbH, Bamberg

Prof. Dr. med. Clemens Bulitta, Ostbayerische Technische Hochschule Amberg-Weiden, Amberg

Achim P. Eggert PhD VDI, VDI-Gesellschaft Materials Engineering, Düsseldorf

Dr. rer. nat. Andrea Ewald, Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und Zahnheilkunde, Würzburg

Dr. rer. nat. Justus Hermannsdörfer, Nanoinitiative Bayern GmbH, Würzburg

Prof. Dr. Dirk Höfer, Hohenstein Laboratories GmbH, Bönningheim

Dr. med. Thomas Holzmann, Universitätsklinik Regensburg, Regensburg

Dipl.-Ing. Werner Kexel, TÜV Technische Überwachung Hessen GmbH, Darmstadt

Prof. Dr. med. Cornelia Lass-Flörl, Innsbruck Medical University, Innsbruck

Dr. Henning Mallwitz, Bode Chemie GmbH, Hamburg

Dr. Andreas Murr, RAS AG, Regensburg

Dipl.-Kfm. Adi Parzl, Bay Wing GmbH, Regensburg

Dr. Jörn Probst, Fraunhofer-Institut für Silicatforschung ISC, Würzburg

Dr. Angela Rossi, Fraunhofer Institut für Silicatforschung ISC, Würzburg

Elisabeth Rüdinger, Margetshöchheim

Gregor Schneider, RAS AG, Regensburg

Prof. Dr. med. Wulf Schneider, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

Claudia Som M.Sc., EMPA, St. Gallen

Inhalt

Vorwort	1
1 Einleitung	4
1.1 Problemstellung	4
1.2 Innovative Hygienestrategien	4
1.3 VDI-Fachausschuss 202 und Aufbau des Statusreports	4
2 Nosokomiale Infektionen, aktuelle Vorgehenspraxis bei Infektionen	6
2.1 Nosokomiale Infektionen	6
2.2 Vorgehen bei nosokomialen Infektionen	9
3 Nanotechnologien und Einsatzgebiete	11
3.1 Einsatzgebiete	11
3.2 Wirkmechanismen gegen Bakterien	12
3.3 Nanotechnologien für den Einsatz im klinischen Umfeld	13
3.4 Nanomaterialtechnologien	13
4 Testmethoden	20
4.1 Einführung	20
4.2 Aktuell angewandte Normen	20
4.3 Vor- und Nachteile	21
4.4 Beispiele für Labormethoden (Entwicklung antimikrobieller Methoden)	21
4.5 Ausblick	23
5 Risiko-Nutzen-Bewertung	25
6 Rechtliche Rahmenbedingungen	27
6.1 Einführung	27
6.2 Nanodefinition	27
6.3 Chemikaliengesetzgebung in der EU	27
6.4 EU-Biozidverordnung	27
6.5 Stoffbegriff - Was ist ein Biozid und was nicht?	28
6.6 Relevante Produktarten	28
6.7 Regulierung von Nanomaterialien	28
6.8 Verkehrsfähigkeit von „Nano-Bioziden“	28
6.9 Die Regelung von Nanomaterialien (neue Medizinprodukteverordnung)	28
7 Schlussfolgerungen und Empfehlungen	31
Literatur	32

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

Krankenhausinfektionen (nosokomiale Infektionen) rücken vor allem aufgrund von spektakulären Fällen zunehmend ins öffentliche Blickfeld, beispielsweise wenn Neugeborene auf Frühchen-Stationen infiziert werden und sterben. In Deutschland führen die geschätzten 500.000 Krankenhausinfektionen pro Jahr zu etwa 15.000 Toten. Dies verdeutlicht das hohe Infektionsrisiko im Vergleich zu anderen Bedrohungen (Straßenverkehr, Terrorangriffe ...), das heute noch vielfach unterschätzt wird. Legt man die obigen Zahlen zugrunde, wird sich statistisch gesehen jeder zweite Bundesbürger einmal in seinem Leben eine Krankenhausinfektion zuziehen und 1,5 % der Bundesbürger werden an einer Krankenhausinfektion sterben. Die Problematik multiresistenter Keime, also der Keime, die gegen mehrere oder alle Antibiotika resistent sind, wird zunehmen, da kaum neue Antibiotika auf den Markt kommen. Die oft gebrauchte Formulierung, dass bestehende Hygienevorschriften nur konsequent eingehalten werden müssen, greift deshalb viel zu kurz.

Offenbar werden in unserem aktuellen Medizin- und Gesundheitssystemen die Hygienevorschriften nicht konsequent eingehalten, obwohl seit Jahren daran gearbeitet wird. Spricht man mit den Praktikern in den Kliniken vor Ort, erhält man plausible und einleuchtende Begründungen, warum bestehende Hygienevorschriften nicht immer konsequent eingehalten werden können. Sicherlich gibt es deshalb auch an dieser Stelle noch Handlungsbedarf.

1.2 Innovative Hygienestrategien

Es besteht daher der dringende Bedarf, über innovative Lösungen des Problems nachzudenken, um bestehende Hygienestrategien wirksam zu unterstützen. Eine dieser Maßnahmen könnten beispielsweise antimikrobielle Oberflächen sein.

Der Grundgedanke ist dabei relativ einfach: Wenn es sinnvoll ist, in bestimmten Reinigungs- und Desinfektionszyklen Oberflächen zu reinigen und zu desinfizieren, dann ist es auch sinnvoll, eben diese Oberflächen zwischen zwei Reinigungszyklen so keimarm wie möglich zu halten. Hinzu kommt, dass manche Oberflächen konventionell überhaupt nicht desinfizierbar (z. B. operativ im Körper eingebrachte Implantate) oder aber nur sehr schwierig zu reinigen und zu desinfizieren (Ritzen und andere schwer zugängliche Oberflächen) sind. Wenn man bedenkt, dass einige nosokomiale Erreger über mehrere Monate auf

Oberflächen überleben können, wird klar, dass sich hieraus ein besonderes Gefährdungspotenzial ergeben kann. Da antimikrobielle Oberflächen jedoch nicht in der Lage sind, Schmutzreste zu beseitigen, wird die Reinigung und Desinfektion auch in Zukunft die zentrale Hygienestrategie in Bezug auf Oberflächen darstellen. Die nach einer Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahme verbleibenden Keime, die z. B. über Berührungen von Oberflächen weiter verbreitet werden, können aber über antimikrobielle Oberflächen in der Proliferation eingeschränkt werden oder sogar vollständig abgetötet werden. Nanomaterialien eignen sich aufgrund ihrer spezifischen Eigenschaften, auf die wir in diesem Statusreport noch eingehen werden, in besonderer Weise zur Realisation von antimikrobiellen Oberflächen.

1.3 VDI-Fachausschuss 202 und Aufbau des Statusreports

Der VDI führt zu gesellschaftlich und wirtschaftlich relevanten Technologien Fachbeiräte. In Fachausschüssen innerhalb der Fachbeiräte werden Informationen und Daten gesammelt und Empfehlungen erarbeitet. Der VDI-Fachausschuss 202 „Keimreduzierung im klinischen Umfeld durch Nanotechnologie“ ist einer dieser Fachausschüsse und setzt sich zusammen aus Experten aus der Materialforschung, klinischen Forschung, Wirtschaft und Politik. Der hier vorliegende Statusreport wurde in einer Gemeinschaftsarbeit des Fachausschusses erarbeitet. Zunächst wird im Abschnitt 1 die aktuelle Problematik der nosokomialen Infektionen, das aktuelle Hygienemanagement und das Vorgehen bei Infektionen, dargestellt. Danach werden aussichtsreiche Nanotechnologien und Anwendungsgebiete zur Reduzierung von Infektionen vorgestellt. Ein wichtiger Punkt im Hinblick auf die spätere Akzeptanz ist der Wirknachweis. Den Wirknachweisen wurde deshalb ein eigener Abschnitt gewidmet. Die Chancen und Risiken neuer Technologien müssen immer sorgsam abgewogen werden. Abschnitt 5 widmet sich dieser Thematik. In der Gesundheitsbranche ist es so schwierig wie in kaum einer anderen Branche, Innovationen aus der Forschung und Entwicklung in den praktischen Einsatz zu überführen. Abschnitt 6 beschäftigt sich deshalb mit Zulassungen und anderen Markteintrittsbarrieren. Im Abschnitt 7 werden dann schließlich die Ergebnisse zusammengefasst und Empfehlungen zur weiteren Vorgehensweise insbesondere für Politik und Entscheidungsträger aus der Gesundheitsbranche gegeben.

Die Informationen zum vorliegenden Statusreport wurden nach bestem Wissen und Gewissen von den Mitgliedern unseres Fachausschusses gesammelt und zusammengestellt. Aufgrund der Komplexität der Themenstellung kann trotzdem kein Anspruch auf Vollständigkeit der Informationen erhoben werden. Der Fachausschuss wird weiter an dieser wichtigen Themenstellung arbeiten. Zusätzlich leitet unser

Fachausschussmitglied Herr Prof. Bulitta den VDI-Fachausschuss „Management hygienisch relevanter Flächen in medizinischen Einrichtungen“. Eine Zielsetzung unserer gemeinsamen Arbeit ist es, eine Diskussion auf breiter Front voranzutreiben. Über Anregungen und Beiträge zur weiteren Verbesserung der Informationslage würden wir uns deshalb sehr freuen.

2 Nosokomiale Infektionen, aktuelle Vorgehenspraxis bei Infektionen

2.1 Nosokomiale Infektionen

Nosokomiale Infektion oder Krankenhausinfektionen sind Infektionen, die im Zuge eines Aufenthalts oder einer Behandlung in einer Gesundheitseinrichtung auftreten („nosos“ – Krankheit, „komein“ – pflegen). Die häufigsten nosokomialen Infektionen sind Harnwegsinfektionen, Infektionen der unteren Atemwege und postoperative Wundinfektionen, gefolgt von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen. Die häufigsten Erreger von Krankenhausinfektionen sind fakultativ pathogene Bakterien, die zur normalen Körperflora des Menschen gehören. Die Schwere der Grundkrankheit und die Art der medizinischen Versorgung beeinflussen das Infektionsrisiko.

Das moderne Management der Infektionsprävention umfasst ein ganzes Bündel von Maßnahmen, zu welchem die Standardhygiene, die aktive Surveillance mikrobiologischer Daten sowie der kontrollierte Einsatz von Antibiotika gehören. Nosokomiale Infektionen werden in den nächsten Jahrzehnten eine der häufigsten Todesursachen in den entwickelten Staaten darstellen.

2.1.1 Der Mensch und seine Mikroben

Der gesunde Mensch wird von ca. 10^{14} (hundert Billionen) Bakterien besiedelt. Die äußere Haut sowie die Schleimhäute des Oropharynx, des oberen Respirationstrakts, des Dickdarms und des unteren Urogenitaltrakts sind von einer Bakterienflora (Mikrobiom) besiedelt. Diese Mikroflora oder physiologische Flora (Normalflora) setzt sich überwiegend aus apathogenen und zu einem geringen Anteil aus fakultativ pathogenen Bakterien zusammen. Die Zahl der Mikroben übersteigt jene der Körperzellen etwa um das 10- bis 100-Fache. Die physiologische Kolonisation des Neugeborenen beginnt unmittelbar nach der Geburt mit Bakterien von der Mutter und aus der Umwelt und bleibt ein Leben lang bestehen.

Bakterien haben für den Menschen krank machende (pathogene Bakterien, Infektionserreger) oder schützende Eigenschaften (apathogene und fakultativ pathogene Bakterien der Mikrobiota).

Obligat pathogene Erreger verursachen in der Regel Infektionen beim gesunden Menschen. Hierzu zählen die klassischen Infektionserreger wie Typhus (*Salmo-*

nella enterica ssp. enterica Serovar Typhi) und Pest (*Yersinia pestis*), aber auch Ebola (*Zaire-Ebola virus*).

Fakultativ pathogene Erreger verursachen eine Erkrankung erst dann, wenn das Immunsystem beeinträchtigt ist, z. B. durch Verletzungen oder operative Eingriffe. Diese Gruppe umfasst die häufigsten Erreger ambulant und im Krankenhaus erworbener Infektionen (z. B. *Staphylococcus aureus*). Apathogene Mikroben verursachen Infektionen, wenn das Abwehrpotenzial massiv geschwächt ist, wie bei HIV- oder Leukämiepatienten.

Der größte Teil der nützlichen Bakterien besiedelt den Dickdarm, der Rest besiedelt den Dünndarm, die Haut, die Mundhöhle, den Rachen und die Scheide. Damit die Mikrobiota ihren Aufgaben gerecht werden kann, müssen nützliche Bakterien in ausreichender und konstanter Zahl im Milieu vorhanden sein.

2.1.2 Infektionen

Als Infektion bezeichnet man den Eintritt, die Ansiedlung und Vermehrung von Mikroorganismen in einem Wirt. Der Verlauf einer Infektionskrankheit hängt von den Pathogenitätsfaktoren des Erregers und vom Allgemeinzustand des Wirtsorganismus ab.

Die Einteilung von Infektionen kann nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen, z. B. nach der Art (Bakterien oder Pilze) oder Herkunft (exogen oder endogen) der Erreger.

Die Übertragung erfolgt:

- Durch direkten Kontakt, z. B. durch verunreinigte Nahrung (Salmonellen im Speiseeis), kontaminierte Hände (spielt im Krankenhaus eine wesentliche Rolle) und infizierte Patienten. Auch ist eine Übertragung durch die Luft (Tröpfcheninfektion) durch Husten oder Niesen möglich.
- Durch indirekten Kontakt, z. B. durch Blut oder Blutprodukte oder durch das Mehrfachbenutzen von Spritzbestecken.

Das Risiko eine Infektion zu erwerben, hängt von verschiedenen Faktoren ab:

- Infektionsdosis (Anzahl der übertragenen Erreger): Beim Menschen kommt es erst nach Kontakt mit hohen Dosen von Typhusbakterien zu ei-

ner Infektion; andererseits kann schon ein Tuberkulosebakterium eine Infektion auslösen

- krank machendes Potenzial des Erregers (Virulenz)
- Anfälligkeit des Menschen: Neugeborene/Säuglinge, alte Menschen, schwangere Frauen und Personen mit geschwächter Immunabwehr haben ein erhöhtes Infektionsrisiko
- Expositionszeit
- Eintrittspforte

2.1.3 Krankenhausinfektionen

Krankenhausinfektionen sind Infektionen, die in kausalem Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt stehen, unabhängig davon, ob Krankheitssymptome bestehen oder nicht. Nachdem sich nosokomiale Infektionen aber nicht nur auf Krankenhäuser beschränken, sondern in allen Gesundheitseinrichtungen (Langzeit-Pflegeeinrichtungen und Rehabilitationszentren, Ambulatorien, Praxen) auftreten, spricht man auch von „Gesundheitseinrichtungen-assoziierten Infektionen“ oder „health-care associated infections“.

Das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten schätzt, dass jedes Jahr über 4 Mio. Patienten in Europa an „health-care associated infections“ erkranken und dass davon mindestens 37.000 Personen sterben. Diese Infektionen verlängern den Krankenhausaufenthalt, erfordern mehr Diagnostik- und Behandlungsaufwand und sind mit Mehrkosten verbunden. Das Auftreten von multiresistenten Erregern kann die Behandlung zusätzlich komplizieren. Nur ein geringer Teil der Patienten, die eine nosokomiale Infektion erleiden, haben eine Infektion mit einem multiresistenten Erreger. Hochrechnungen für Deutschland ergaben, dass ca. 29.000 nosokomiale Infektionen durch multiresistente Erreger verursacht werden. Ihr Anteil an nosokomialen Infektionen beträgt ca. 6 %. Die Ursache für die zunehmend schwierige Resistenzlage ist multipel und findet sich im unkritischen Einsatz von Antibiotika in der Human-, Veterinär- und Umweltmedizin.

Die Häufigkeit von Krankenhausinfektionen kann in den Maßzahlen Prävalenz oder Inzidenz dargestellt werden. Die Prävalenz beträgt für Akutkrankenhäuser je nach medizinischer Ausstattung im Durchschnitt heute etwa 3 % bis 14 %. Die Inzidenz liegt bei 2,5 % bis etwa 10 %.

Zu den wichtigsten nosokomialen Infektionen zählen Harnwegsinfekte verursacht durch einen Blasenkatheter, postoperative Wundinfekte, Septikämien durch Katheter und Infektionen der tiefen Atemwege etwa

durch maschinelle Beatmung. Nach einer 1995 durchgeführten Erhebung in Deutschland (NIDEP-Studie) betrug die Prävalenz von Harnwegsinfekten 1,46 %, von unteren Atemwegsinfektionen 0,72 %, von postoperativen Wundinfektionen 0,55 % und von primärer Septikämie 0,29 %. Im Jahr 2006 traten ca. 400.000 bis 600.000 nosokomiale Infektionen in Deutschland auf, eine im Jahre 2011 durchgeführte nationale Prävalenzstudie bestätigt diese Daten.

Die Häufigkeit von Krankenhausinfektionen hängt vom Typ des Krankenhauses ab. Die Schwere der Grundkrankheit und die Art der medizinischen Versorgung beeinflussen das Infektionsrisiko. So haben Intensivstationen eine mindestens 4-fach höhere Inzidenz als andere medizinische Fachbereiche. Mehr als 20 % aller Patienten haben eine nosokomiale Infektion, die mehr als 50 % aller Infektionen auf Intensivstationen ausmachen. Dies hat damit zu tun, dass ein kritischer Allgemeinzustand per se zu grundlegenden Änderungen der Immunkompetenz führt, invasive Maßnahmen mit erhöhtem Infektionsrisiko einhergehen und lebensnotwendige Medikamente wiederum immunsuppressiv wirken und bakterielle Infektionen fördern.

Davon abzugrenzen sind Infektionen, die außerhalb des Krankenhauses erworben werden, aber zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führen. Dazu zählen beispielsweise Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, Harnwegsinfektion, Meningitis und Haut- und Weichgewebsinfektion. Eine Prävalenzstudie aus dem Jahre 1994 ergab, dass von 1,2 bis 1,8 Mio. ambulant erworbenen Infektionen auszugehen ist. Das Verhältnis ambulant erworbene zu nosokomialen Infektionen war 3 : 1.

Nosokomiale Infektionen haben in der öffentlichen Wahrnehmung einen starken Eingang gefunden und werden in den Medien vielfach kommentiert. Der Laie hat den Eindruck, dass diese Infektionen nur durch unsauberes Arbeiten bzw. durch mangelnde Hygiene verursacht werden. Das ist in dieser Form aber nicht korrekt.

Nosokomiale Infektionen stellen vielfach einen Kollateralschaden der modernen Medizin dar und können trotz optimaler Hygiene nie gänzlich eliminiert werden. Das Problem ist Folge des erfolgreichen medizinischen Fortschritts, der höheren Invasivität und Aggressivität der Therapie bei zunehmend multimorbiden, betagten und schwerstkranken Patienten.

2.1.4 Erreger von Krankenhausinfektionen

Die häufigsten Erreger von Krankenhausinfektionen sind fakultativ pathogene Bakterien, die zur normalen

Körperflora des Menschen gehören. Man spricht hier von sogenannten endogenen Infektionen. Die wichtigsten Erreger nosokomialer Infektionen sind *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterokokken und *Candida albicans*. Die Häufigkeit der einzelnen Spezies wird stark durch die Verwendung von Antibiotika an den einzelnen Kliniken beeinflusst (Selektion). Unter multiresistenten Erregern versteht man in der Regel methicillinresistente *S. aureus* (MRSA), vancomycinresistente Enterokokken (VRE) und eine Vielzahl gramnegativer Bakterien mit unterschiedlich stark ausgeprägtem Resistenzmuster gegen Antibiotika (multiresistente gramnegative Stäbchen (MRGN)).

Die Zuordnung der häufigsten Bakterienarten zu den wichtigsten Krankenhausinfektionen ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1. Zuordnung der häufigsten Bakterienarten zu den wichtigsten Krankenhausinfektionen

Krankenhausinfektion	Erreger
Harnwegsinfektionen	<i>E. coli</i> gramnegative Bakterien
Postoperative Wundinfektionen	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>
Infektionen der Atemwege	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>
Bakteriämie	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>

2.1.5 Infektionsquellen

Die wichtigste belebte Infektionsquelle ist also der Patient selbst mit seiner Mikrobiota. In absteigender Folge zählen das stationseigene Personal, stationsfremde Personen oder die unbelebte Umgebung im Krankenhaus zu den möglichen Quellen einer Infektion. Das Krankenhauspersonal kann in der Regel nur dann als Infektionsquelle fungieren, wenn es selbst erkrankt (z. B. chirurgisch Tätiger mit Panaritium, Krankenschwester mit Streptokokken-Angina, Personal mit offener Lungentuberkulose) oder ausscheidender Träger von Krankheitserregern ist (z. B. *S. aureus* im Nasen vestibulum von Arzt oder Pflegepersonal).

Unbelebte Infektionsquellen können kontaminierte Arzneimittel oder Pflegeutensilien sein, die im und am Patienten angewandt werden, wie Infusionen und

Augentropfen. Flächen per se können als potenzielle Infektionsquelle fungieren (Rotaviren im Sanitärbereich), spielen nach dem heutigen Stand des Wissens aber eher eine untergeordnete Rolle, sofern die Reinigung und Desinfektion ordnungsgemäß durchgeführt werden. Wenn Infektionserreger von außen (also von der Umwelt) an den Patienten gebracht werden, spricht man von einer exogenen Infektion. Etwa 20 % der nosokomialen Infektionen entstehen exogen, hierzu zählen auch Kreuzinfektionen.

Etwa 2 % bis 10 % aller Krankenhausinfektionen treten als Ausbrüche oder epidemisch auf. Unter einem Ausbruch versteht man das gehäufte Auftreten von Infektionen in einem zeitlichen und räumlichen Zusammenhang. Nach Literaturangaben werden die meisten Ausbrüche durch Bakterien hervorgerufen (71 %), ca. 21 % sind Virusinfektionen, 5 % werden durch Pilze bedingt und 3 % durch Parasiten.

2.1.6 Hygienemaßnahmen

Im Krankenhaus müssen besondere Maßnahmen zur Infektionsverhinderung (Prävention) getroffen werden. Die größte Gefahr einer Infektionsübertragung geht vom infizierten Patienten aus. Wobei auch hier genau unterschieden werden muss, mit welchen Erregern jemand infiziert ist. Ein Patient mit Durchfall benötigt andere Hygienemaßnahmen als ein Patient mit offener Tuberkulose. Es braucht ein ganzes Bündel von Maßnahmen, um Patienten zuverlässig vor nosokomialen Infektionen zu schützen: Dazu gehören die Standardhygiene, die zeitnahe Beobachtung und Analyse von mikrobiologischen Untersuchungen und Antibiotika-Empfindlichkeiten (sogenannte Surveillance) sowie die Kontrolle des Einsatzes von Antibiotika durch Experten (sogenannte Antimicrobial Stewardship). Die wichtigste Maßnahme, und das nicht nur auf der Intensivstation, ist die Desinfektion der Hände. Fehler im Desinfektionsmanagement oder unsachgemäße Desinfektionsmaßnahmen haben schwerwiegende Folgen für Patienten, da Krankheitserreger nicht korrekt abgetötet werden. Der Einsatz weiterer spezifischer Maßnahmen hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab. So interessieren im Einzelfall z. B. das Reduktionspotenzial, die Evidenzlage und die Praktikabilität einer Maßnahme.

In diesem Zusammenhang wird auch der Einsatz von antimikrobiellen Oberflächen im Krankenhaus diskutiert. Oberflächen in medizinischen Einrichtungen können als Reservoir für Erreger dienen und bergen damit grundsätzlich eine Infektionsgefahr. Im Vergleich zu belebten Reservoiren gibt es wenige evidenzbasierte Untersuchungen zur Rolle der Oberflächen bei der Entstehung von nosokomialen Infektionen. Die sorgfältige Flächendesinfektion ist Teil der Standardhygiene und Ausbrüche mit z. B. VRE konn-

ten unter Einbeziehung von umfangreichen Reinigungs- und Flächendesinfektionsmaßnahmen sowie weiteren Maßnahmen eingedämmt werden.

Ziel ist es, den Kontaminationsgrad der Umgebung zu reduzieren, indem das Anhaften von Mikroben an Oberflächen unterbunden bzw. Mikroben bei direktem Kontakt mit der Oberfläche abgetötet werden. Die infrage kommenden antimikrobiellen Stoffe können Antibiotika, Antiseptika, Biozide oder Schwermetalle mit antimikrobieller Wirkung wie Silber und Kupfer sein. Jede dieser Stoffgruppen hat bestimmte Vorteile, mit denen aber auch spezifische Nachteile verbunden sind. Wenngleich diese Produkte eine gewisse In-vitro-Wirksamkeit aufzeigen, fehlt für den medizinischen Einsatz die Evidenz der verbesserten Patientensicherheit. Des Weiteren fehlen derzeit technische Spezifika, hygienische Anforderungen, klinische Richtlinien sowie die Regelung der geeigneten Prüfverfahren für den Einsatz antimikrobieller Oberflächen in der Praxis. Bei der Wirkungsbeurteilung antimikrobiell ausgerüsteter Oberflächen muss die vorgesehene Praxisanwendung berücksichtigt werden. Der Stellenwert der antimikrobiellen Ausstattung von Objekten in der Infektionsprävention ist unklar und bisher nicht systematisch untersucht.

Aktuelle Studien zeigen, dass metallische Kupferflächen in der Lage sind, dort aufgebrachte Keime um mehrere Dezimalstufen zu reduzieren. Eine Studie an Intensivstationen dreier US-amerikanischer Krankenhäuser zeigte sogar, dass der Einsatz von Kupferflächen die Infektionsraten mit MRSA oder VRE verringern konnte – im Vergleich zu den Räumlichkeiten ohne Kupferflächen.

Um die antimikrobielle Wirkung gegen Mikroorganismen im Labor zu prüfen, werden derzeit zwei verschiedene Methoden angewandt, die feuchte und die trockene Testmethode. Bei der feuchten Methode wird eine definierte Bakteriensuspension auf die zu untersuchende Oberfläche getropft und inkubiert. Bei dieser Testmethode sind nicht alle Erreger in direktem Kontakt mit der zu untersuchenden Fläche, sondern diffundieren frei im Volumen des Mediums. Dies gilt auch für den japanischen Industriestandard JIS Z 2801, bei dem die Proben nass auf die Testoberfläche aufgebracht, mit einer sterilen Folie für 24 Stunden abgedeckt und bei 35°C inkubiert werden. Diese Testung spiegelt jedoch kaum die Situation einer typischen Kontamination von häufig berührten Kontaktflächen im Krankenhaus wider. Die allermeisten Produkte werden dennoch mit dieser Untersuchungsmethode getestet, für die diesbezüglich keinerlei Praxisrelevanz vorhanden ist.

Bei der trockenen Methode, auch als „contact-killing“ bezeichnet, handelt es sich um die Simulation von realen Bedingungen möglicher Anwendungsgebiete

von antimikrobiellen Oberflächen, z. B. in Krankenhäusern oder Arztpraxen. Hierbei wird eine definierte Anzahl an Erregern in einem kleinen Volumen aufgenommen und auf den gewünschten Oberflächen verstrichen. Die überschüssige Flüssigkeit verdunstet innerhalb weniger Sekunden, sodass die Erreger im direkten Kontakt mit der Oberfläche stehen. Mehrere, auf dem Markt befindliche antimikrobielle Flächen wurden mittels Trockenmethode überprüft und zeigten entweder keine oder nur marginale Aktivität bzw. waren diese Effekte nach durchgeführter Flächendesinfektion nicht reproduzierbar.

Die Effektivität dieser Oberflächen unter realen Bedingungen sowie das Ausmaß von deren Effizienz im Bereich der Infektionsprävention muss anhand von klinischen Studien untersucht werden. Vorstellbar ist, dass antimikrobielle Oberflächen zur Reduktion von Reinigungs- und Flächendesinfektionsmaßnahmen führen könnten bzw. die mikrobielle Kontamination diverser Oberflächen reduzieren. Dass es durch den Einsatz von antimikrobiellen Oberflächen zu einer starken Reduktion nosokomialer Infektionen kommt, ist schwer vorstellbar, da die Mehrheit der Infektionen endogenen Ursprungs ist. Eine keimarme Umgebung könnte eine gewisse Eindämmung von exogen bedingten Infektionen mit sich bringen, dies muss aber durch Studien überprüft werden. Welche Bereiche im Krankenhaus von solchen Oberflächen profitieren könnten, ist bislang unklar und muss untersucht werden. [1 bis 14]

2.2 Vorgehen bei nosokomialen Infektionen

Die Bekämpfung der nosokomialen Infektion ist im Krankenhausbereich bedeutsam, da diese sehr zeit- und personalaufwendig ist. Zwingend notwendig ist dafür gut geschultes Personal, das sich exakt an die Vorgaben des Hygieneplans des entsprechenden Hauses hält. Hygienepläne sind Vorgaben der jeweiligen Gesundheitseinrichtung, in denen standardisierte Verfahren zur Infektionsbekämpfung, Zuständigkeiten und Verantwortlichkeiten geregelt sind. Damit soll sichergestellt werden, dass neueste Erkenntnisse der Hygieneforschung sicher von allen beteiligten Personen angewandt werden können.

Der Ärztliche Direktor eines Krankenhauses ist in der Regel für die Hygiene der Einrichtung verantwortlich, unterstützt wird er vom Krankenhaushygieniker und den Hygienefachkräften. Für die Erfassung und Bekämpfung nosokomialer Infektionen stehen hygienebeauftragte Ärzte zur Verfügung. Diese Fachärzte sind nach einer einwöchigen Schulung für einen umgrenzten Arbeitsbereich zuständig. Die Hygienebeauftragten in der Pflege rekrutierten sich meistens aus dem Bereich der Stations- und Bereichsleitungen. Sie

absolvieren einen zweitägigen Kurs und sind für die Umsetzung der Hygienemaßnahmen in ihrem Bereich verantwortlich.

Um nosokomiale Infektionen gering zu halten, ist ein standardisiertes und zeitlich vorgegebenes Reinigungs- und Desinfektionsverfahren notwendig. Dieses wird als regelmäßige Unterhaltsreinigung von geschultem Eigen- und/oder Fremdpersonal durchgeführt. Es bezieht sich auf die patientennahe Flächenreinigung, die Reinigung von mit Blut, Sekret, Fäkalien etc. verschmutzten Oberflächen sowie die Reinigung und Desinfektion von Geräten. Raumluftechnische Anlagen müssen regelmäßig gewartet, die Filter ausgetauscht und bei Bedarf desinfiziert werden. Das Wasser und die diversen Wasserentnahmestellen werden auf Keimfreiheit geprüft. Bei Ausbrüchen von spezifischen Erregern sind in Absprache mit dem Krankenhaushygieniker spezielle Desinfektionsmittel und Maßnahmen notwendig. Gemäß Infektionshandbuch kann eine Schlussdesinfektion notwendig sein. Diese wird mit oder ohne Desinfektor als Scheuer-Wisch-Desinfektion durchgeführt. Das erfolgt durch Nass-Wischen mit Druck, eventuell Sprühdesinfektion bei schwer zugänglichen Flächen und nachwischen. Mit Blut, Sekret usw. kontaminierte Flächen werden mit einem Einmaltuch, das mit Desinfektionsmittel getränkt ist, gesäubert und anschließend sauber gewischt.

Patienten mit Infektionen und auch insbesondere Patienten mit MRE werden in Isolationszimmern unter Anlegen von Schutzkleidung versorgt. Nach Verlegung oder Entlassung des Patienten wird in der Regel eine Scheuer-Wisch-Desinfektion durchgeführt. Diese Art der Versorgung ist teuer, da zeit- und materialaufwändig.

Die hygienischen pflegerischen Maßnahmen zur Vermeidung nosokomialer Infektionen sollen Bestandteil verbindlicher Pflegestandards sein. Diese sind ständig auf Aktualität zu überprüfen und zu revidieren.

Regelmäßige Begehungen durch das Hygienepersonal, die Beobachtungen und Durchführungen von Hygienemaßnahmen durch die hygienebeauftragten Ärzte und die Hygienebeauftragten in der Pflege sollen die Anwendung des Hygieneplans sichern. Abweichungen sind abzustellen, eventuell Nachschulungen zu veranlassen und bei Ausbruch von Infektionen Meldungen an den Direktor der Fachklinik und den Krankenhaushygieniker zu geben. Diese entscheiden dann über weitere Maßnahmen und Information des Ärztlichen Direktors und des Vorstands.

Es werden sicherlich auch in Zukunft nosokomiale Infektionen im Krankenhaus nicht zu vermeiden sein, insbesondere wenn sich die Vergabe von Antibiotika an Menschen und Tieren nicht grundlegend ändert. Personelle Engpässe und Zeitdruck in den Gesundheitsberufen, in Notaufnahmen, die in erster Linie der schnellen Versorgung zum Teil lebensbedrohlicher Erkrankungen und Verletzungen dienen, sowie durch wenig geschultes Reinigungspersonal werden immer wieder Schwachstellen sein. Dazu kommen Kreuzinfektionen durch Aufnahmen und Verlegungen von Patienten von und in die diversen Gesundheitseinrichtungen, in Heime und das häusliche Umfeld.

Daher wäre es sinnvoll, antimikrobielle Oberflächen zu schaffen, die durch eine keimarme Umgebung Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen verringern, dadurch die personellen Ressourcen schonen, mittelfristig Ausgaben sparen und vor allen Dingen den Patienten eine erhöhte Sicherheit vor Krankenhausinfektionen geben.

3 Nanotechnologien und Einsatzgebiete

3.1 Einsatzgebiete

Nanotechnologien zur Keimreduzierung im klinischen Umfeld werden im Wesentlichen zur antimikrobiellen Funktionalisierung von Oberflächen eingesetzt. Dabei werden die entsprechenden Nanotechnologien so eingesetzt, dass die Oberflächen möglichst dauerhaft, im Idealfall über die gesamte Produktlebensdauer hinweg, antimikrobiell oder zumindest bakterienabweisend ausgerüstet werden. Grundsätzlich könnten Nanotechnologien auch in Verbrauchsmaterialien, z. B. in der Wasseraufbereitung, in Reinigungsmitteln und Desinfektionsmitteln eingesetzt werden. Da es hier bereits etablierte Lösungen gibt und der zulassungstechnische Aufwand in keinem Verhältnis zum späteren wirtschaftlichen Ertrag steht, gibt es aber kaum F&E-Projekte, die sich mit diesen Anwendungsgebieten befassen. Wir beziehen uns deshalb in diesem Statusreport im Wesentlichen auf Nanotechnologien, die für eine dauerhafte oder langanhaltende Funktionalisierung von Oberflächen eingesetzt werden.

Bei den eingesetzten Materialtechnologien handelt es sich ganz im Gegensatz zu Reinigungs- und Desinfektionsmitteln und im Gegensatz zu Medikamenten um keine Verbrauchsschemie, sondern um materialeffiziente, dauerhafte und damit nachhaltige Funktionalisierungen von Oberflächen. Da entsprechend funktionalisierte Oberflächen Erreger nur dann abtöten, wenn sie mit der Oberfläche in Berührung kommen (also keine Schmutzreste durchdringen), können antimikrobielle Oberflächen herkömmliche Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen nicht ersetzen, wohl aber wirksam ergänzen. Während Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen zeitpunktbezogene Hygienestrategien darstellen, die nach festgelegten Vorschriften ablaufen, in festgelegten Intervallen wiederholt werden müssen und deshalb entsprechende Anforderungen an die Professionalität des eingesetzten Personals stellen, stellen antimikrobiell funktionalisierte Oberflächen eine Zeitraumhygienestrategie dar, die zusätzlich auch zwischen zwei Reinigungsmaßnahmen und unabhängig von der Professionalität des eingesetzten Reinigungspersonals wirken (siehe Bild 1).

Außerdem erhalten Oberflächenbereiche, die für Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen nicht oder schlecht zugänglich sind (Ritzen, Ecken, Unterseiten etc.) einen zusätzlichen Hygieneschutz, der z. B. die Ansiedlung von Biofilmen verhindert kann.

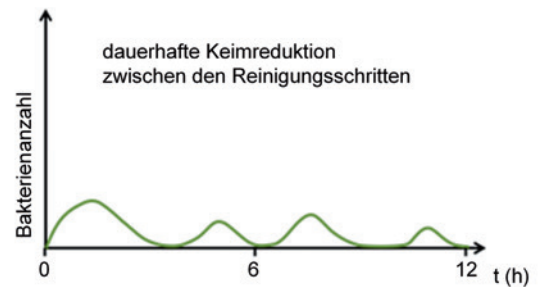


Bild 1. Dauerhafte Keimreduzierung zwischen den Reinigungsschritten

Nanotechnologiebasierte Oberflächenfunktionalisierungen sind grundsätzlich an allen hygienerelevanten Oberflächen im klinischen und medizinischen Bereich denkbar. Entsprechend können die Einsatzgebiete folgendermaßen gegliedert werden:

- 1 Einsatzgebiete im Körper des Patienten wie funktionalisierte Implantate
- 2 Einsatzgebiete am Patienten wie antimikrobielle Wundauflagen
- 3 Einsatzgebiete im Patientenumfeld wie antimikrobiell funktionalisierte Oberflächen im Patientenzimmer

Die unter 1 und 2 genannten Einsatzgebiete dienen in der Regel der Therapie des Patienten. Entsprechend fallen diese Einsatzgebiete unter die Medizinproduktzulassung. Einsatzgebiete, die nicht direkt der Therapie des Patienten dienen, aber die dazu beitragen, dass sich der Patient während eines Krankenhausaufenthaltes nicht exogen infiziert, fallen in Europa hingegen unter die europäische Biozidzulassung. Genaueres hierzu wird im Abschnitt 6 beschrieben.

Die Wirkweisen der Nanotechnologien können sehr unterschiedlich sein. Während metallische Nanomaterialien und Metalloxide durch die Bildung von Ionen vorwiegend auf den Stoffwechsel von Bakterien einwirken, verhindern nanostrukturierte Oberflächen die Anhaftung von Bakterien. Fotoaktive Nanomaterialien hingegen erzeugen in der Regel bei UV-Lichteinfall Sauerstoffradikale, die die Keime zerstören.

Die Wirkweise der Nanoteilchen beruht auf ihrem extrem großen Oberflächen-Masse-Verhältnis. Bei Metallen werden z. B. nur an der Oberfläche durch den Kontakt mit Sauerstoff und Feuchtigkeit Ionen gebildet. Diese Ionen sind es, die den Stoffwechsel der Keime stören. Je kleiner Partikel sind, desto größer wird die Oberfläche pro Masseinheit und umso mehr Ionen werden gebildet. Nanosilberpartikel bil-

den deshalb mehr Ionen als alle Teilchen die größer sind. Dies bedeutet allerdings nicht, dass man die Wirkung zwangsläufig mit Nanoteilchen erhöhen will, vielmehr soll in den meisten Fällen der Materialeinsatz drastisch reduziert werden und so die Verarbeitbarkeit vereinfacht bzw. oft erst ermöglicht werden.

Eine vollflächige Silberbeschichtung hat beispielsweise auch eine sehr gute antimikrobielle Wirkung. Durch den Einsatz von Nanosilber benötigt man allerdings nur einen Bruchteil des wertvollen Edelmetalls (ca. 200–500 ppm). Außerdem kann Nanomaterial aufgrund der Größe und der geringen Einarbeitungsmenge in nahezu jede Matrix eingearbeitet werden, ohne deren sonstigen Eigenschaften zu beeinflussen.

Der Grund für den Einsatz von Nanomaterialien zur Oberflächenfunktionalisierung ist der genau dosierte, sparsame Umgang mit wertvollen Rohstoffen und die Möglichkeit, die Materialien in nahezu jede Matrix einfach (z. B. über Extrusionsprozesse) einzuarbeiten.

Die Zulassungsverfahren der gesetzgebenden Stellen gewährleisten, dass bei der angewandten mikrobiell wirksamen Dosierung ein Risiko für Menschen weitestgehend ausgeschlossen wird.

An dieser Stelle sei auch darauf hingewiesen, dass z. B. Silber sehr reaktiv ist und sich Nanopartikel sowohl auflösen als auch durch die Reduktion von Ionen neu bilden können. Wie die EMPA in einem Forschungsprojekt zu silberbehandelten Textilien gezeigt hat, wurden nicht etwa im Washwasser von Textilien, die mit Nanosilber ausgerüstet wurden, die meisten Silbernanopartikel gefunden, sondern im Washwasser von Textilien, die mit konventionellen Silberformen ausgerüstet worden sind. Der Einsatz von Nanomaterialien heißt deshalb nicht zwangsläufig, dass mehr Nanopartikel in die Umwelt gelangen, sondern es kann, wie der EMPA-Versuch gezeigt hat,

sogar dazu führen, dass weniger Nanopartikel in die Umwelt gelangen. [15]

3.2 Wirkmechanismen gegen Bakterien

Antibakterielle Wirkung ist verknüpft mit Verbindungen, die die Bakterien lokal abtöten oder deren Wachstum reduzieren, ohne dabei die gesunden Zellen in der Umgebung zu schädigen. Die am häufigsten eingesetzten Medikamente mit bakterizider Wirkung sind chemisch modifizierte Naturstoffprodukte wie die β -Lactame (u. a. Penicilline), Cephalosporine, Carbapeneme oder die Aminoglycoside. Zu den rein synthetischen Antibiotika gehören die Sulfonamide.

Aufgrund ihrer breiten und teils ungezielten Verwendung haben Bakterien gegen diese Medikamente Resistenzen entwickelt, welche die moderne Medizin vor große Herausforderungen stellt (siehe Bild 2).

Die Bakterien wehren sich gegen diese Antibiotika durch folgende Maßnahmen (siehe Bild 3):

- reduzierte Aufnahme (Transporter)
- gesteigerten Efflux (Transporter)
- Produktion inaktivierender Proteine inner- und außerhalb der Zelle
- verbesserte Reparaturmechanismen

Hier bieten Nanopartikel einige Vorteile. Die wichtigste Eigenschaft der Nanopartikel liegt in ihrem großen Verhältnis von Oberfläche zu Volumen. Damit haben diese Partikel besondere physiko-chemische Eigenschaften. Nanopartikel können z. B. aufgrund ihrer elektrostatischen Ladung an die Außenmembran von Bakterien binden und deren Integrität zerstören.

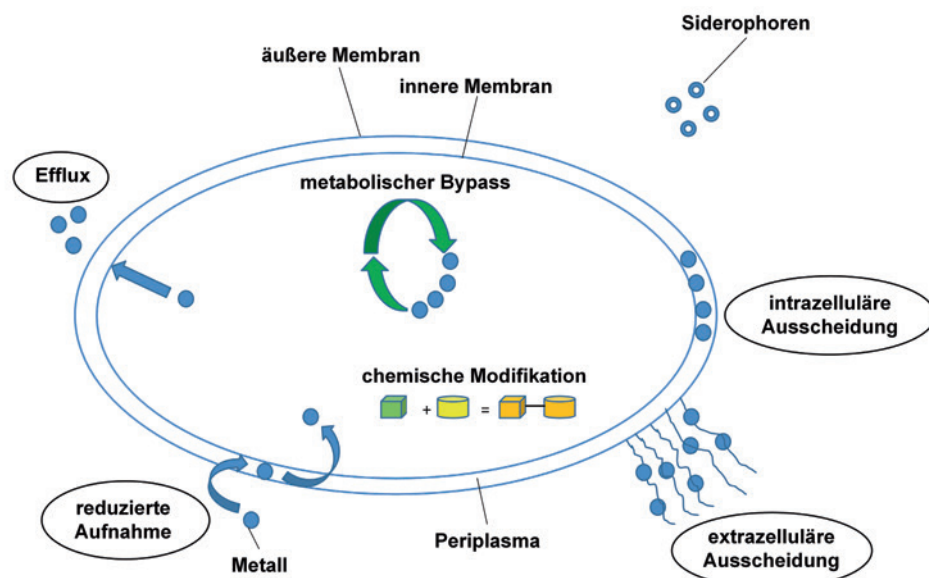


Bild 2. Übersicht zum Abwehrverhalten von Bakterien

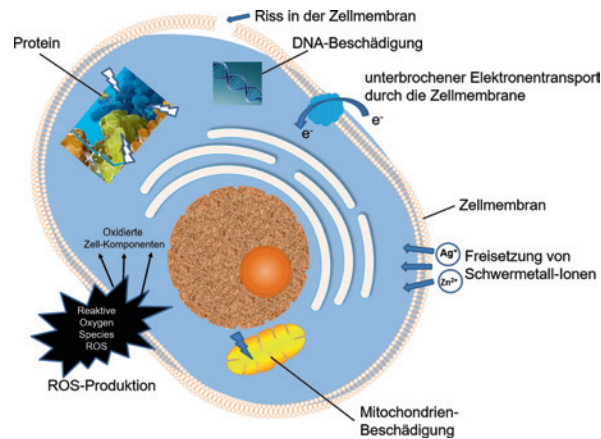


Bild 3. Mechanismen zur Zelltoxizität von Nanopartikeln gegenüber Bakterien

Die Art der Toxizität hängt hierbei stark von der chemischen Natur des Nanopartikels (Art des Metalls, Elektronegativität, Ionen-/Atomradius, Hydrophilie, Oxidationszahl, Polarität, effektive Oberflächenladung = Zeta-Potenzial), der Art des Zellwandaufbaus (grampositiv: mehrschichtig; gramnegativ: einschichtig) sowie dem pH-Wert (Einfluss aus Agglomeration der Nanopartikel), der Luftfeuchtigkeit und dem Sauerstoffgehalt der Umgebung ab.

Um die Toxizität von Nanopartikeln zu studieren, gibt es derzeit zwei Ansätze. Bei dem ersten werden Nanopartikel mit den zu untersuchenden Zellen oder Erregern in einem flüssigen Medium inkubiert und danach die Vitalität der biologischen Komponenten bestimmt. Ein Nachteil dieser Methode ist die meist unverhältnismäßig hohe Konzentration an Nanopartikeln und deren Tendenz zu agglomerieren. Wesentlich näher an der Realität ist das Auftragen der Nanopartikel mittels Elektrosprayverfahren auf die zu untersuchende Oberfläche [23] und die Testung der keimreduzierenden Beschichtung mittels JIS-Test oder trockener Anschmutzung. [85; 86; 96]

3.3 Nanotechnologien für den Einsatz im klinischen Umfeld

Wie bereits erwähnt werden Nanomaterialien und Nanotechnologien, die der Keimreduzierung dienen, im klinischen Umfeld vor allem zur Oberflächenfunktionalisierung eingesetzt. In den letzten Jahren haben sich dabei zwei Nanomaterialgruppen herauskristallisiert, die für eine hygienische Oberflächenfunktionalisierung in besonderem Maße infrage kommen. Dies sind silberbasierte Nanomaterialien und fotoaktive Nanomaterialien (im Wesentlichen vertreten durch TiO_2).

Darüber hinaus gibt es noch eine ganze Reihe von metallischen und metalloxidbasierten Nanomaterialien, die grundsätzlich für eine antimikrobielle Oberflächenausrüstung infrage kommen. Ebenfalls gibt es

organische Nanomaterialien, die antimikrobielle Effekte zeigen. Da sich unseres Wissens nach keines dieser Materialien noch im EU-Biozid-Zulassungsverfahren für Altwirkstoffe befindet und eine Neuproduktezulassung im Rahmen der EU-Biozidzulassung mit einem immensen zeitlichen und finanziellen Aufwand verbunden wäre, ist nicht davon auszugehen, dass Unternehmen in Europa in der Zukunft in weitere Produktinnovationen in diesem Bereich investieren werden. Selbst wenn Unternehmen dieses entwicklungstechnische und zulassungstechnische Risiko eingehen würden, wäre mit einer Zulassungsdauer nicht unter fünf Jahren zu rechnen. Wahrscheinlich sind eher zehn Jahre und mehr. Am Ende bliebe immer das Risiko, dass das Material nicht zugelassen würde. Weitere Nanomaterialinnovationen in diesem Bereich sind deshalb vor dem aktuellen Zulassungshintergrund zumindest in Deutschland und Europa nicht zu erwarten.

Ein interessantes Forschungsgebiet im Bereich der Nanotechnologien könnten allerdings nanostrukturierte Oberflächen darstellen. Da derartige Technologien nicht automatisch unter das EU-Biozidzulassungsverfahren und die Medizinproduktezulassung fallen, entfällt gegebenenfalls eine wesentliche Hürde hin zur Markteinführung. Dieser Nanotechnologiegruppe wollen wir deshalb ein eigenes Kapitel widmen.

3.4 Nanomaterialtechnologien

Die einzelnen Materialgruppen werden in der folgenden Abschnitten näher beschrieben.

3.4.1 Metallbasierte Nanomaterialien mit Fokus auf silberbasierte Nanomaterialien

Nanosilber

Nanosilber bezeichnet Partikel aus metallischem Silber, die zumindest in einer Dimension 1 nm bis 100 nm messen. Nanosilber-Partikel können sich in der Natur spontan bilden und abbauen oder gezielt hergestellt werden. Durch den Nanomaßstab ergibt sich eine Oberflächenvergrößerung pro Volumeneinheit und damit einhergehend eine erhöhte chemische, biologische und katalytische Aktivität. Aufgrund der größeren Oberfläche können mehr reaktive Silberionen freigesetzt werden. Das günstige Oberflächen-Volumen-Verhältnis führt zu einer effektiveren Wirkung bei gleichzeitig geringerem Rohstoffeinsatz.

Die Zahl der Hersteller von Nanosilber hat sich in den letzten Jahren verringert bzw. scheint eine Marktberreinigung im Vorfeld der Biozid-Zulassung und als Folge der Nano-Verunsicherung stattgefunden zu haben. In Europa gibt es zwei Firmen, die HeiQ Materials AG in Schlieren (Schweiz) <http://heiq.com/technologies/heiq-fresh-tech> und die RAS AG, Regensburg <http://ras-ag.com/agpure>. Namhafte Vertreter in den USA sind die NanoHorizons Inc., Bellefonte (USA) <http://www.nanohorizons.com/index-3.html> und die NUCRYST Pharmaceuticals Corp, East Princeton (USA) http://www.nucryst.com/acticoat_dressings.htm.

Die antimikrobielle Wirkung des Silbers beruht auf den Silberionen Ag^+ , die an der Oberfläche von Silbernanopartikeln besonders effektiv gebildet werden. Grundsätzlich werden drei Wirkmechanismen angenommen:

- Interaktionen der Silberionen mit der Zellmembran führen zu einer Verringerung in der Anheftung der Mikroorganismen an ihren Untergrund und dadurch zu schlechten Wachstumsbedingungen.
- Silberionen blockieren Schritte im Stoffwechsel und verringern dadurch die Vitalität der Mikroorganismen.
- Silberionen verursachen Schädigungen im Zellinneren durch eine unumkehrbare Interaktion mit schwefel- und phosphathaltigen Aminosäuren und Proteinen.

Nanosilber wird, vor allem in den USA und im asiatischen Raum, bereits in einer Vielzahl von Produkten eingesetzt. Die Anwendungsbereiche sind sehr groß. Möglich ist der Einsatz u. a. in Kosmetika, Hygienartikeln und Lebensmittelkontaktmaterialien, Textilien,

auf Arbeitsflächen, in medizinischen Geräten, in Filtern (z. B. für Staubsauger, Raumluftbefeuchter, Klimaanlage), Folien, Rohren, Klinikmöbeln, Fußböden, in der Rasenpflege, zur Wasseraufbereitung, in Wand- und Bodenbelägen (antibakterielle Tapeten, Farben).

Der Vorteil von Nanosilber ist die geringe Teilchengröße; sie ermöglicht dünne Schichten und durch die Nanoskaligkeit bleibt die Transparenz erhalten. Die Risikodiskussion der letzten Jahre führte zu umfangreichen Studienmaterialien, die in Summe das geringe Risikopotenzial von Nanosilber bestätigen.

Der Nachteil ist die Gelbfärbung durch den Plasmonresonanzeffekt des Nanosilbers. Für den Einsatz im Medizinbereich ist die viruzide und sporozide Wirkung deutlich geringer als bei starken Desinfektionsmitteln, deren Substitution aber nicht zur Diskussion steht.

Der Wirkstoff Nanosilber ist nach Biozid-Verordnung (BPR) (EU) Nr. 528/2012 verkehrsfähig. Durch einen Eintrag in der ECHA – List of compliant notifications vom 07.11.2016 unter der CA-Substance-Nr. 7440-22-4 „Elementares Silber (Nanoform)“ ist dies von EU-Seite offiziell bestätigt. Das für die Bewertung notwendige Wirkstoff-Dossier wurde fristgerecht eingereicht und ist seit September 2015 in der Bewertung. Diese wird voraussichtlich nach 2021 abgeschlossen sein. Die Wirkstoff-Zulassung wurde für die Produktarten (PA) 2, 4 und 9 beantragt.

Die Vermarktung nanosilberhaltiger Biozidprodukte läuft dementsprechend ordnungsgemäß.

Nanokupfer, Nanogold, Nanoeisen, andere Metalle/Oxide

Von den metallischen Nanomaterialien ist Nanosilber aktuell das mit weitem Abstand bedeutendste Material, das für eine antimikrobielle Oberflächenfunktionalisierung infrage kommt. Neben Nanosilber gibt es allerdings noch eine ganze Reihe von weiteren metallischen Nanomaterialien, die antimikrobielle Eigenschaften zeigen. Diese Materialien werden im Folgenden überblickartig vorgestellt.

Nanokupfer

Nanokupfer wirkt auf ähnliche Weise wie Nanosilber, allerdings weniger effizient, antimikrobiell/fungizid. Kupferionen und daraus resultierende reaktive Sauerstoffspezies (ROS) reagieren insbesondere mit Schwefel-, Amino- und Carboxylgruppen von Proteinen. Dies führt zur Inaktivierung essenzieller mikrobieller Proteine und damit zur Verhinderung mikrobiellen Wachstums [16]. Kupfer oxidiert sehr schnell und ist daher in

der Nanoform in der Regel nur als Komposit einsetzbar. Kupfer-Nanopartikel werden in verschiedensten Bereichen eingesetzt, beispielweise als Katalysatoren, in Sensoren, elektrischen Anwendungen oder als Schmiermittel-Additive. In der medizinischen Forschung und Anwendung finden sie in der Bildgebung (MRI, PET) und Theranostik Verwendung [17]. Die antimikrobielle Wirksamkeit von konventionellem Kupfer (nicht in Nanoform) zur Oberflächenfunktionalisierung wurde im klinischen Umfeld gezeigt [18].

Nanogold

Gold-Nanopartikel können über eine Reihe von Verfahren erhalten werden, etwa über die nasschemische Reduktion von Tetrachlorgoldsäure (HAuCl_4) oder über physikalische und mechanische Methoden [19]. Nanogold ist chemisch relativ inert, gut zu beschichten, thermisch sehr leitfähig und hat charakteristische optische Eigenschaften. Dadurch ergibt sich eine Vielzahl möglicher Einsatzgebiete. Au-Nanopartikel reagieren – wie Silberpartikel – mit schwefel- oder phosphorhaltigen Proteinen, welche infolgedessen inaktiviert werden. Es entstehen freie Radikale, die Enzyme der Atmungsketten sowie auch die DNA schädigen und so zum Zelltod führen. [20] Nanogold ermöglicht trotz des teuren Ausgangsmaterials durch einen effizienten Materialeinsatz eine Reihe innovativer Anwendungen. Die hohe Biokompatibilität von Nanogold erlaubt die Anwendung in der medizinischen Diagnostik und der Bildgebung. Auch für die gezielte Abgabe von Pharmazeutika im Körper sowie in der Tumorthherapie werden Nanogoldpartikel eingesetzt. Verschiedene biomedizinische Testverfahren (u. a. Schwangerschaftstests) sind kommerziell erhältlich. Nanogold ist außerdem in Kosmetikartikeln enthalten.

Nanogold dient als Katalysator und in der Informations- und Kommunikationstechnologie zur Herstellung leitfähiger Tinten. Obwohl Nanogold eine biozide Wirkung hat, wird es als Flächenbiozid aufgrund des hohen Preises in absehbarer Zukunft keine Rolle spielen. Eine Produktübersicht ist unter folgendem Link zu finden: <http://www.nanotechproject.org/cpi/browse/nanomaterials/gold>.

Nanoeisen

Eisen(0) kann in wässriger Lösung Bakterien inaktivieren, jedoch ist die antibakterielle Wirkung aufgrund der schnellen oxidativen Korrosion von Fe(0) stark eingeschränkt und daher nur begrenzt anwendbar. Stattdessen werden Oxide oder Komposite getestet: Als Bulkmaterial gesundheitlich völlig inert entwickelt Eisenoxid (Fe_3O_4) im Nanomaßstab interessante antimikrobielle Eigenschaften. Wird Nanoeisenoxid in die Oberfläche eines Trägermaterials

eingearbeitet, so weist dieses Antihafteigenschaften und eine signifikante Reduktion von gramnegativen und -positiven Bakterien auf der Oberfläche auf.

3.4.2 Metalloxid-Nanopartikel

Metalloxide der Haupt- und Nebengruppen haben nicht nur eine sehr weit verbreitete katalytische Anwendung in der Industrie, sondern sie spielen auch eine essenzielle Rolle bei Stoffwechselprozessen in lebenden Organismen. Die mit diesen Enzymen wechselwirkenden organischen Substanzen werden hierbei zunächst physikalisch adsorbiert und anschließend entsprechend ihrer elektronischen Natur in Redoxprozessen chemisch reduziert oder oxidiert.

In den vergangenen 15 Jahren konnte gezeigt werden, dass Nano-Metalloxide eine starke antimikrobielle Wirkung gegen grampositive und -negative Bakterien haben [21]. Durch die Art der Darstellung, die Oberflächenmodifikation, die Partikelgröße und die Art der kristallinen Form von anorganischen Nanopartikeln eröffnen sich neue Möglichkeiten zur Darstellung einer neuen Generation antibakterieller Materialien [22].

Die Toxizität ist abhängig von der Exposition und der nanopartikulären Größe von Aluminium, Kupfer, Gold, Magnesium, Silber, Titan und Zink. Metalloxide wie Zinkoxid (ZnO), Titandioxid (TiO_2) und Magnesiumoxid (MgO) sind chemisch stabil und gelten als gesundheitlich unbedenklich für den Menschen.

Aluminiumoxid

Aluminiumoxid-Nanopartikel ($\text{Nano-Al}_2\text{O}_3$) haben eine breite Anwendung in der Industrie und in kosmetischen Produkten. Nach bisherigen Ergebnissen besitzt $\text{Nano-Al}_2\text{O}_3$ eine moderate Wirksamkeit gegen das Wachstum von *E. coli* [24].

Kupferoxid

Kupferoxid findet eine weite Verarbeitung als Oxidationsprodukt auf Kupferblechen und -bauteilen oder als Additiv in Polymeren. Antimikrobielle Eigenschaften von Nanokupferoxid (Nano-CuO) werden berichtet gegen *E. coli*, *B. subtilis*, *S. aureus*/MRSA, und weitere pathogene Erreger [25; 26; 31]. Es wird angenommen, dass die starke antibakterielle Wirkung von Kupfer und Nanokupfer mit der Bildung einer Oxidschicht verbunden ist und die toxische Wirkung auf der Freisetzung von Kupferionen beruht.

Magnesiumoxid

Nanopartikel aus Magnesiumoxid haben eine große spezifische Oberfläche. Durch ihre positive Oberflächenladung ziehen sie die negativ geladene Außenmembran von Bakterien an, mit der sie interagieren können. Daraus resultiert eine starke antibakterielle Aktivität [27; 28]. Nanomagnesiumfluorid (MgF_2) verhindert die Bildung von Biofilmen. Diese Partikel haften an die Außenmembran der Bakterien, oxidieren die Lipidschicht und zerstören im Inneren der Zelle die DNA [29].

Zinkoxid

Die antimikrobielle Wirkung von ZnO wurde gegen eine Fülle von Bakterien aus dem Lebensmittelbereich (*Listeria monocytogenes*, *Salmonella enteritidis/typhimurium*, *Pseudomonas fluorescens*), dem medizinischen Umfeld (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*), halophile Spezies (*Marinobacter sp.*, *Bacillus subtilis*) getestet, wobei eine tendenziell stärkere Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien beobachtet wurde. Der Vorteil dieser Partikel liegt darin, dass das für den Menschen essenzielle Spurenelement Zink in kleinen Dosen als ungefährlich eingestuft werden kann. Dabei werden verschiedene Mechanismen angenommen:

- Bildung von Wasserstoffperoxid auf der ZnO-Oberfläche. Diese nimmt mit der Reduktion der Partikelgröße und der damit einhergehenden Vergrößerung der Oberfläche zu.
- Freie Zn^{2+} -Ionen schädigen die Außenmembran und lassen diese durchlässiger werden. Dadurch kommt es zum Verlust der Zellhomöostase und zu einem Absterben der Keime.

Andere Metalloxide

In einer Wirksamkeitsstudie wurden verschiedene Metalloxide in ihrer Wirksamkeit gegen *E. coli*, *B. subtilis* und *S. aureus* getestet. Es ergibt sich folgende Wirksamkeitsabstufung für Kupferoxid, Zinkoxid, Nickeloxid und Antimonoxid:

$CuO > ZnO > NiO > Sb_2O_3$ [30]

3.4.3 Antimikrobielle Nanopartikel mit fotokatalytischen Eigenschaften

Oxide der Übergangsmetalle haben die besondere Eigenschaft, dass ihre Valenz- und Leitungsbander sehr nah beieinander liegen. Mithilfe von Lichtenergie können Elektronen e^- in das Leitungsband angehoben

werden, die dann an die Oberfläche des Kristalls wandern und mit Luftsauerstoff zu Peroxidradikalen reagieren können. Im Gegenzug bilden sich im Valenzband sogenannte „Elektronenlöcher“ h^+ , die z. B. Wasser zu Sauerstoffradikalen reduzieren können (siehe Bild 4). Diese sogenannten radikalischen Sauerstoffspezies können Farben ausbleichen, Luftschadstoffe wie flüchtige organische Substanzen zu CO_2 und Wasser abbauen oder eben die Außenmembran von Mikroorganismen zerstören und diese damit abtöten.

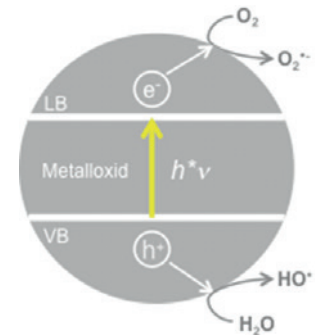


Bild 4. Bildung reaktiver Sauerstoffradikale durch Fotokatalyse

Die Tabelle 2 gibt einen Überblick zu den Bandabständen und den benötigten Wellenlängen für die Anregung der Elektronen in das Leitungsband.

Tabelle 2. Übersicht zur Anregungsenergie und Wellenlänge ausgewählter Halbleiter

	ΔE in eV	Wellenlänge λ in nm
TiO_2	3,2	415
WO_3	2,8	446
$\alpha-Fe_2O_3$	2,2	568
$BiVO_4$	2,4	520
Ta_3N_5	2,1	595
CdS	2,4	520
ZnS	3,6	345

Titandioxid

In den 1920ern erschienen erste Berichte zur Fotoaktivität von Titandioxid. 1938 erschien die erste Publikation zur bleichenden Wirkung von TiO_2 auf Farbstoffe durch UV-Absorption. In Japan beschrieben 1956 Mashio et al. [32] zum ersten Mal eine Autooxidation des Fotokatalysators TiO_2 . Sie dispergierten TiO_2 -Pulver in organischen Lösungsmitteln und bestrahlten diese mit Hg-Lampen. Hierbei beobachteten

sie einerseits die Oxidation des Lösungsmittels (z. B. Alkohol) und wiesen andererseits die Entstehung von Wasserstoffperoxid nach. Mit der Nature-Publikation von A. Fujishima und K. Honda 1972 zur elektrochemischen Fotolyse von Wasser durch TiO_2 [33] wuchs das Interesse der wissenschaftlichen Gemeinde an weiteren Untersuchungen zu TiO_2 . [34]

Derzeit werden jährlich ca. 8 Mio. Tonnen des Weißpigments TiO_2 produziert. Mehr als 60 % werden in Farben und Lacken eingesetzt, gefolgt von Polymeren (25 %), Textilien und Papier. Es ist chemisch stabil, ungiftig und unter der Kennzeichnung E 171 als Lebensmittelzusatzstoff beispielsweise in Zahnpasta, Kaugummis und Hustenbonbons anzutreffen, sowie unter CI 77891 als Pigment in Kosmetika. Weitere Anwendung findet es als UV-Blocker in Sonnencremes und als Aufheller in Arzneimitteln (Tabletten).

Der inhibitorische Aktivität von TiO_2 gegen Mikroorganismen wird in der Literatur mehrheitlich der fotokatalytischen Generierung aktiver Hydroxylradikale im nahen UV-Bereich ($< 400 \text{ nm}$) zugesprochen. Durch Verkleinerung der Partikelgröße unter 10 nm oder durch das Zudotieren weiterer Elemente (Ag, Ce, Cu, N, Si) verschiebt sich der Absorptionsbereich in den sichtbaren Bereich des Lichts (siehe Bild 5).

Die entstehenden radikalen Sauerstoffspezies oxidieren die Phospholipidschicht und inhibieren die Enzymkomplexe der Atmungskette. In der Folge kommt es zu einer irreversiblen Störung der Zellhomöostase und dem Absterben des Mikroorganismus (grampositive und -negative Bakterien, Schimmel, Hefepilze).

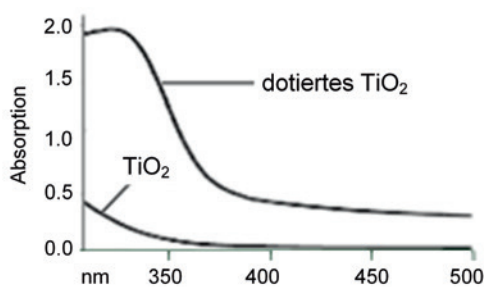


Bild 5. Verschiebung der Lichtabsorption in den sichtbaren Bereich

Konzept der sauren Oberflächen

Einen weiteren interessanten Aspekt bieten die katalytisch aktiven Oxide von Molybdän und Wolfram sowie davon abgeleitete Molybdate und Wolframate. So berichten Guggenbichler et al. [71], dass diese Verbindungen an der Oberfläche Oxoniumionen aus

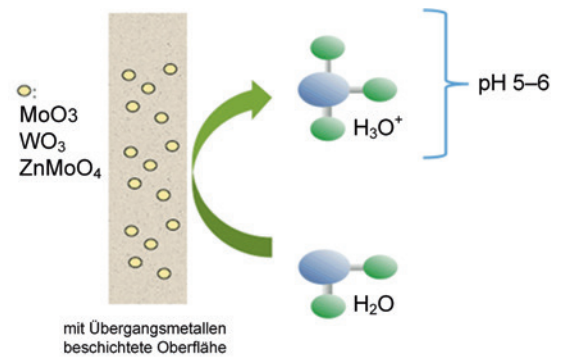


Bild 6. Bildung von Oxoniumionen durch Molybdän-/Wolframoxide und deren Übergangsmetallsalzen (z. B. ZnMoO_4).

bilden, welche die Proteinstruktur der bakteriellen Zellmembran denaturieren (Proteolyse) und damit das Absterben dieser Mikroorganismen herbeiführen (siehe Bild 6).

3.4.4 Nanostrukturierte Oberflächen

Oberflächeneigenschaften wie chemische Beschaffenheit, Benetzbarkeit, Porosität, Rauigkeit und topografische Oberflächenstrukturen haben Einfluss auf die Behinderung mikrobieller Besiedelung. [35 bis 38] Diese Eigenschaften sind in den meisten Fällen nicht unabhängig variierbar und haben auf verschiedene biologische Spezies unterschiedliche Wirkungen. Trotz einer Vielzahl an Studien sind daher keine allgemein wirkenden nanostrukturierten antimikrobiellen Oberflächen bekannt. Eine Unterteilung kann erfolgen hinsichtlich Oberflächen, die eine Anlagerung behindern bzw. ein Wachstum retardieren (Anti-fouling/repelling), und solchen, die Bakterien bei Kontakt abtöten (Bakterizide).

Bei retardierenden Oberflächen wird zumeist die Rauigkeit als Parameter variiert. Hierbei werden verschiedenste Oberflächentechniken, aufbauende wie abtragende Verfahren, angewendet. Letztere, wie etwa mechanische oder lithografische Methoden ergeben Rauigkeiten, die eher im Mikrometer- oder Submikrometerbereich liegen. Auftragsverfahren wie die physikalische Gasphasenabscheidung (PVD) ergeben eher Rauigkeiten im Bereich von 1 nm bis 100 nm. Andere Verfahren wie elektrophoretisches Ätzen oder Ionenstrahlätzen ergeben sowohl Nano- als auch Submikrometerstrukturen. Ätzverfahren, Nanolithografie wie auch PVD werden genutzt, um Strukturen mit hohen Aspektverhältnissen zu erzeugen, wie etwa Black Silicon oder Diamantkegel.

Eine Zunahme der mikrobiellen Besiedelung mit der Rauigkeit oder aufgrund der Morphologie der Oberfläche wird mit dem Bestreben erklärt, eine möglichst große Grenzfläche zwischen Bakterien und Oberfläche zu erreichen [39; 40]. Dieser Zusammenhang

besteht bei Rauigkeiten im Mikrometer- und Submikrometerbereich. Im Rauigkeitsbereich unter 100 nm gibt es aber widersprüchliche Angaben [36]. Oberflächenstrukturen in diesem Größenordnungsbereich bilden den Ansatz für retardierende Oberflächen. Punktueller oder teilweises Aufliegen der Bakterien führt zu geringerem Widerstand gegen Scherspannungen [39; 40; 41; 45]. Ebenso wird eine verringerte Anzahl an Adhäsionspunkten und damit eine Verringerung der Wechselwirkungskräfte für eine verringerte mikrobielle Adhäsion als Ursache benannt. Bei nanorauem Titan ergab sich so eine minimale Anlagerung bei einer Rauigkeit von 6 nm im Vergleich zu glatteren oder raueren Strukturen [42]. Die Veränderung der elektrostatischen Wechselwirkung wird für die Beobachtungen bei anodisch oxidierten Aluminiumoberflächen verantwortlich gemacht, dass Porengrößen von 15 nm und 25 nm einen höheren bakterienabweisenden Effekt zeigen als größere Porendurchmesser oder glatte Proben [43].

Bakterizide Wirkung wird einem hohen Aspektverhältnis nanoskaliger Strukturen zugeschrieben. Hierbei führt die punktuelle Auflage nicht nur zu einer mechanischen Spannung, die ein Anlagern behindert, sondern die Strukturen dringen in die Zellen ein oder die Zellmembran bricht zwischen den Strukturen was zu einer Lyse und damit zum Abtöten der Zellen führt. Biomimetisches Vorbild ist u. a. der Zikadenflügel [44]. Entsprechende Beobachtungen wurden auch für künstlich hergestellte Strukturen wie für Black Silicon, Diamantkegel und pyramidale Strukturen in PTFE beschrieben [44; 46; 47].

Allerdings ist in allen Fällen die Allgemeingültigkeit beschränkt, da die Effekte bei unterschiedlichen Bakterienstämmen unterschiedlich sind. So wirken etwa Strukturen mit hohen Aspektverhältnissen [48] stärker auf gramnegative Bakterien als auf grampositive. Auch beeinflusst die Absorption von Proteinen die Oberflächenstruktur topografisch wie auch chemisch [49], ferner spielt die Fähigkeit der Bakterien zur Bildung von extrazellulärer Matrix eine Rolle.

Das Einsatzpotenzial von nanostrukturierten antimikrobiellen Oberflächen liegt sowohl im medizinischen als auch im technischen Bereich. Nanostrukturierte antimikrobielle Biomaterialien behindern die Anlagerung von Mikroben und die Bildung von Biofilmen, ohne gleichzeitig das Anwachsen körpereigener eukaryotischer Zellen zu behindern, die das Implantat vor bakterieller Besiedlung schützen. Im Gegenteil – geeignete Nano- und Mikrostrukturen sollen dieses Anwachsen sogar fördern und so das „Race for the surface“ entscheidend beeinflussen. Im Gegensatz zu Wirkstoff freisetzenden Oberflächen wie Antibiotika ist weder eine Resistenzbildung zu erwarten noch negative Auswirkung auf das umgebende Zellgewebe. Damit ist auch eine prophylaktische Ausstattung der

Implantate mit solchen Oberflächen für einen höheren Sicherheitsgewinn zur Vermeidung von Komplikationen möglich. Allerdings ist noch nicht untersucht, inwieweit diese Strukturen Effekte im Körper auslösen, falls sie sich von den Implantatflächen lösen sollten.

Antimikrobielle nanostrukturierte Oberflächen sind sowohl im Bereich der Medizintechnik als auch generell in anderen hygiene relevanten Bereichen denkbar, z. B. in der Lebensmitteltechnik, in Kindergärten, Pflegeheimen, Verkehrssystemen. Bei Flugzeugen etwa besteht die Gefahr der raschen Verbreitung von Pandemien über Kontinente hinweg, sodass hier die Unterbrechung von Infektionsketten im Zusammenspiel von Flugzeug und Flughafen im Vordergrund steht. Besonders belastete, häufig berührte Oberflächen sind z. B. Klappstühle, Armlehnen, Handläufe. In diesen Anwendungsbereichen ist aber die konkrete Anwendung auf Materialoberflächen, relevante Bakterien und zeitliche Veränderung der nanostrukturierten Oberflächen in Folge von Gebrauch und Reinigungsverfahren noch nicht untersucht.

3.4.5 Antimikrobielle Peptide (AMP) - Stand der Technik

Antimikrobielle Peptide und Proteine (AMPs), kurzkationisch amphiphile Eiweißmoleküle, sind eine natürliche Waffe gegen verschiedenste Krankheitserreger und werden von allen Lebewesen produziert. Mehr als 1200 sind bisher identifiziert. Der erste Vertreter Lysozym wurde bereits 1922 von A. Fleming entdeckt. Die AMPs gerieten aber durch das kurz danach einsetzende „Goldene Zeitalter der Antibiotika“ (Entdeckung des Penicillins 1928) lange in Vergessenheit. Erst durch die in den 1960er-Jahren aufkommenden Resistenzen kam es zum einem „AMP-Revival“ und einer stark intensivierten Forschungsarbeit.

Als Bestandteil der angeborenen unspezifischen Immunabwehr sind AMPs in der Lage, Bakterien und teilweise auch Viren zu zerstören. Generell sind AMPs aus sechs bis 50 hauptsächlich basischen Aminosäuren aufgebaut, leicht positiv geladen und werden in verschiedenen Zelltypen gebildet, insbesondere aber in Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und Epithelzellen. Gepaart mit zahlreichen hydrophoben Abschnitten lagern sich AMPs an die negativ geladene Zellmembranen von Bakterien an. Dimere dieser AMPs „tauchen“ in die Membran ein, bilden einen Porenkanal und leiten so den Vorgang der Zelllyse ein. Bis dato sind keine von Mikroben entwickelte Resistenzen bekannt. Mögliche Ursachen liegen wohl in einer geschickten Kombination von physikalischer Wirkweise, niedriger Konzentration und nur kurzzeitiger extrazellulärer Verfügbarkeit, die scheinbar nicht ausreicht, um eine Resistenz zu induzieren. Zudem

sind Bakterien aufgrund der nicht stereospezifischen Wirkungsweise von AMPs nicht in der Lage, die gleichen Mechanismen zur Ausbildung der Resistenz wie gegen konventionelle Antibiotika zu nutzen.

Aktuelle F&E-Schwerpunkte und mögliche Einsatzgebiete von AMPs liegen in der Phagentherapie, Biozidforschung, Behandlung multiresistenter Krankheitserreger, Haut- und Wundinfektionen und Tumorthherapie. Da AMPs in ihrer natürlichen Form sehr instabil sind, müssen sie für die therapeutische Nutzung durch chemische Modifikationen in Varianten überführt werden, die in den unterschiedlichen Körperflüssigkeiten stabil sind (Blut, Urin, Speichel, Wundflüssigkeit). Einer der vielversprechenden Erfolge im Kampf der AMPs gegen multiresistente

Bakterien wurde jüngst publiziert [81]. Das Peptid SAAP-148 zeigte auch im Langzeitversuch für die Behandlung lokaler Hautinfektionen eine hohe Wirksamkeit gegen multiresistente Staphylokokken, Enterokokken und weitere klinisch bedeutsame Bakterien. Insbesondere konnten Schutzmechanismen wie Biofilme nachhaltig überwunden werden, ohne dass resistente Bakterienstämme entstanden.

Bei aller Zukunftsperspektive ist der Weg zu einer großflächigen Anwendung der AMPs noch weit. Der immense F&E-Aufwand bezüglich geeigneter Kapselungs-, Aktivierungs- und Darreichungsformen und spätere Herstellungskosten müssen in die Wirtschaftlichkeitsbetrachtungen gegenüber konkurrierenden Technologien mit einbezogen werden. [82 bis 84]

4 Testmethoden

4.1 Einführung

Die Testung der antibakteriellen Eigenschaften und der Kontamination von Oberflächen spielt sowohl bei der Entwicklung neuer Materialien zur Anwendung im Krankenhausbereich als auch für die Kontrolle der Effektivität regelmäßig durchgeführter Reinigungsmaßnahmen am Inventar eine wichtige Rolle. Essenziell ist hierbei, dass diese Tests möglichst standardisiert und in jeder Einrichtung nach den gleichen Vorgaben durchgeführt werden. Dabei sind die Anforderungen an die Tests je nach Anwendungsgebiet sehr unterschiedlich. In der Klinik muss eine vorhandene Kontamination, auch bei geringen Keimzahlen, zuverlässig nachgewiesen werden können. Dagegen muss die bakterio-statische oder bakterizide Wirksamkeit eines Materials in der Entwicklung mit definierten Keimzahlen und Spezies in Kontakt gebracht werden, um diese zu evaluieren. Insbesondere bei der Neuentwicklung von Materialien gibt es eine Vielzahl an verschiedenen laborinternen Methoden, die eine Vergleichbarkeit der erzielten Ergebnisse erschweren. Ziel muss es daher sein, möglichst effektive und in allen Bereichen anwendbare Methoden zu identifizieren, insbesondere, da es im Bereich der Materialentwicklung bereits Normenwerke gibt, die hier Anwendung finden sollten.

4.2 Aktuell angewandte Normen

4.2.1 Japanische Standardnorm JIS Z 2801/ISO 22196

Der Standardtest JIS Z 2801 „Antimicrobial Products – Test for antimicrobial activity and efficacy“ wurde

im Jahr 2000 für die Testung der antibakteriellen Wirkung von Kunststoffen entwickelt [50]. Im Jahr 2007 wurde die Methode international als ISO 22196 normiert [51]. Der Anwendungsbereich des Standardtests gilt für glatte horizontale Oberflächen wie Lacke, Kunstharze und Kunststoffe (siehe Bild 7).

Es wird eine Bakteriensuspension definierter Konzentration auf eine zuvor desinfizierte, zu testende Oberfläche aufgetragen und mit einer Folie abgedeckt [52]. Nach einer definierten Kontaktzeit bei einer definierten Temperatur (35 °C) und einer hohen Luftfeuchte > 90 % wird die Bakteriensuspension von Folie und Testoberfläche mittels einer Neutralisationslösung abgewaschen und in zwei Verdünnungsschritten auf eine definierte Anzahl von Agarplatten ausplattiert [53]. Nach einer weiteren Inkubation werden die Kolonie bildenden Einheiten (KBE) ausgezählt und die Lebendkeimzahl bestimmt. Durch einen Vergleich der mit Biozid behandelten Probe mit einer Testoberfläche ohne Biozid wird die Reduktionsrate ermittelt [54]. In dieser Norm werden unter anderem die Kontaktzeit, die Verwendung spezifizierter Prüfkeime, die antibakterielle Effektivität, die Größe der Proben und die Zellkonzentration im Inokulum definiert und vorgeschrieben [55]. Es wird nicht genau definiert, welche Testfläche ohne Biozid zu verwenden ist. So kann entweder gegen dieselbe Testfläche ohne Biozid oder gegen ein anderes Material ohne Biozid getestet werden [56].

Der ASTM E 2180 Test „Determining the activity of incorporated antimicrobial agent(s) in polymeric or hydrophobic materials“ erlaubt es, eine Aussage über die antimikrobielle Aktivität von hydrophoben Oberflächen zu treffen [57]. Er ist in der Vorgehensweise ähnlich dem JIS Z 2801.

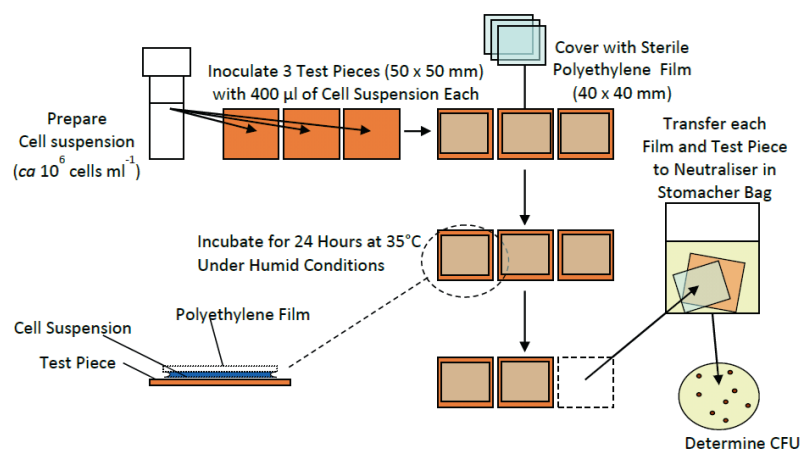


Bild 7. Schematische Darstellung des Testdurchgangs nach ISO 22196

Die Testbakterien werden in einem abgekühlten Slurry-Agar suspendiert, um auf der Probe einen Biofilm nachstellen zu können [58]. 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. [57] Durch einen Vergleich der Lebendzellzahl nach Inkubation auf der unbehandelten Probe mit der Zellzahl auf der mit dem Biozid ausgerüsteten Probe wird die Reduktionsrate ermittelt. [58] Genau definiert und vorgeschrieben werden u. a. die Zellkonzentration im Inokulum, die Probengröße, die Kontaktzeit und die zu verwendenden grampositiven und -negativen Prüfkeime. Wie im ASTM E 2149 werden keine Kontrollen und keine Definition der Effektivität vorgeschrieben.

4.2.2 Amerikanische Standardnorm ASTM E 2149

Der ASTM E 2149 „Determining the Antimicrobial Activity of Immobilized Antimicrobial Agents Under Dynamic Contact Conditions“ ist ein Standardtest, welcher für antimikrobielle Produkte und Oberflächen entwickelt wurde. [59] Geeignet ist der Test für Oberflächen und Produkte mit sogenannten „non-leaching“ bzw. immobilisierten Agentien, das heißt Oberflächen, die keine bioziden Substanzen in ein umgebendes Medium abgeben.

Das Testmaterial wird in einer Bakteriensuspension bekannter Konzentration für eine definierte Zeit bei vorgegebener Temperatur unter Schüttelbewegungen inkubiert. [60] Durch den Vergleich der Lebendkeimzahl vor und nach der Zugabe des antimikrobiellen Materials kann die Reduktionsrate nach Inkubation mittels Ausplattieren der Bakteriensuspension auf Nährböden ermittelt werden. Unter anderem werden die Zellkonzentration im Inokulum, der Testkeim und die Kontaktzeit und die Fläche der Proben genau vorgeschrieben. [61] Es werden weder Kontrollen vorgeschrieben noch wird eine Grenze angegeben, ab der eine antimikrobielle Wirkung als effektiv eingestuft werden kann.

4.2.3 Abklatschverfahren

Die oben genannten Testmethoden eignen sich aufgrund ihres Designs nicht für die Testung auf Kontamination an Mobiliar, sanitären Einrichtungen oder Türklinken. Um eine Keimbelastung auf diesen Oberflächen nachzuweisen, werden häufig Abklatschtests

angewendet. [62; 63] Hierfür gibt es inzwischen eine Vielzahl kommerziell erhältlicher Präparate. Für den Abklatschtest werden sterile Petrischalen verwendet, die mit Nähragar der gewünschten Zusammensetzung versehen sind, der minimal über den Plattenrand hervorsteht. Für den Abklatsch wird der Deckel der Petrischale abgehoben, die Oberfläche des Agars für eine definierte Zeit auf die zu testende Fläche gedrückt und anschließend der Deckel wieder aufgelegt. Der so gewonnene Abklatsch wird nach den jeweiligen Herstellerangaben bebrütet. Die Anzahl der gewachsenen Kolonien lässt einen Rückschluss auf die Kontamination der Oberflächen zu.

4.2.4 Weitere

Es gibt weitere Entwicklungen von Standards, die sich mit der Testung neu entwickelter Oberflächensysteme beschäftigen. ISO 27447:2009 beschreibt z. B. wie Materialien, die nach fotokatalytischer Aktivierung antimikrobielle Eigenschaften aufweisen, getestet werden können.

4.3 Vor- und Nachteile

Der Arbeitskreis Antimikrobielle Biomaterialien der Deutschen Gesellschaft für Materialforschung hat Ringversuche zum JiS-Test Z 2801/ISO 22196 durchgeführt und die Ergebnisse im internationalen Journal PLOS one veröffentlicht. Im Ergebnis haben sich bei sieben von acht Laboratorien unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Abgesehen von einigen experimentellen Faktoren, die nicht ausreichend standardisiert sind, finden sich keine klaren Definitionen hinsichtlich der Bewertung der antibakteriellen Effizienz, der bakteriostatischen Effekte und der bakteriziden Wirkung. Diese werden jedoch für notwendig erachtet. [95]

4.4 Beispiele für Labormethoden (Entwicklung antimikrobieller Methoden)

Da weltweit verschiedene Labore mit der Entwicklung von neuartigen, antimikrobiell wirksamen Oberflächen befasst sind, gibt es auch die unterschiedlichsten Methoden, die hier zum Nachweis der adhärennten Keime oder Biofilme verwendet werden. Nachteil ist, dass die unterschiedlichen Tests nicht immer direkt miteinander vergleichbar sind, insbesondere, wenn die Effektivität von antimikrobiellen Oberflächen quantitativ miteinander verglichen werden soll. Auf der anderen Seite haben die wenigsten Forschungsinstitute im universitären Bereich Zugang zum internationalen Normenwerk, sodass nicht zu erwarten ist, dass

Tabelle 3. Vor- und Nachteile der angewandten Teststandards

	JIS Z 2801:2010 ISO 22196	ASTM E 2180	ASTM E 2149	Abklatschtest
Typ	quantitativ, international anerkannt, Lebendzellzahlbestimmung mit Agarplatten			Abklatschplattenverfahren
Anwendungsbereich	glatte Oberflächen	glatte Oberflächen	glatte Oberflächen	Oberflächen im klinischen Bereich
Merkmale	abgedichtete Inkubation	abgedichtete Inkubation	Inkubation Testmaterial in geschüttelter Bakteriensuspension	Bakterienwachstum auf Agarplatten
Vorteile	definiertes, standardisiertes Protokoll	definiertes, standardisiertes Protokoll	definiertes, standardisiertes Protokoll	durchführbar an Mobiliar und Krankenhausequipment unter normalem Raumklima
Nachteile	künstliches Klima (35 °C, >90 % Luftfeuchte) nicht anwendbar auf Krankenhausmobiliar und Gerätschaften nach Desinfektion	nicht anwendbar auf Krankenhausmobiliar und Gerätschaften nach Desinfektion Es werden keine Kontrollen und keine Definition der Effektivität vorgeschrieben.	nicht anwendbar auf Krankenhausmobiliar und Gerätschaften nach Desinfektion Es werden keine Kontrollen und keine Definition der Effektivität vorgeschrieben.	sehr fehleranfällig aufgrund Durchführung von verschiedenen Personen schwierige Quantifizierung bei hoher Keimbelastung kein Nachweis in Ecken und an Kanten möglich

sich hier standardisierte Testungen implementieren lassen. Zudem erfordert die Freiheit der Forschung eine gewisse Flexibilität in Planung und Design der Testungen in Abhängigkeit von den örtlichen Gegebenheiten, dem geplanten Einsatz der Materialien und daraus resultierend den verwendeten Keimen. Einige dieser Methoden sollen hier im Folgenden exemplarisch vorgestellt werden.

4.4.1 Mikroskopische Methoden

Um lebende und tote Keime differenziert anzufärben, gibt es verschiedene gebrauchsfertige Kits, die die entsprechenden Farbstoffe enthalten. Das sind meist ein Farbstoff, der die intakte Bakterienmembran passiert (meist grün, z. B. Sytox 9), und ein rot fluoreszierender Farbstoff, der nur über beschädigte Membranen sterbender oder bereits toter Organismen eindringen kann (z. B. Propidiumiodid). Am Anteil rot gefärbter, toter Keime, der semiquantitativ über mikroskopische Verfahren oder fluoreszenzspektrometrisch bestimmt wird, kann die antibakterielle Effektivität eines Materials abgeschätzt werden. [64; 65]

Zudem können adhärierende Bakterien nach Färbung nachgewiesen werden, bei der nicht zwischen lebenden und toten Keimen unterschieden werden kann. Dazu können gentechnisch modifizierte Keime verwendet werden, die z. B. GFP (green fluorescent protein) exprimieren und im Fluoreszenzmikroskop grün leuchten, oder die Bakterien können z. B. mit Kristallviolett angefärbt werden. Mit diesen Methoden kann die mikrobielle Belastung über die Quantifizierung mikroskopischer Aufnahmen ermittelt werden. [66; 67]

4.4.2 Bestimmung der Bakterienzahl durch Auszählen Kolonienbildender Einheiten (KBE)

Eine Methode, bei der adhärierende, lebende Bakterien quantitativ ermittelt werden, ist die Bestimmung der Bakterienzahl durch Ausplattieren von Zellsuspensionen. Adhären die Keime/Biofilme fest auf der Oberfläche, so müssen sie erst mechanisch abgelöst werden, z. B. durch Ultraschall oder durch starkes Schütteln. Adhären die Keime nicht fest, so können sie abgespült werden. Die so gewonnenen Bakterien-

suspensionen werden seriell verdünnt und die Verdünnungen auf Agarplatten ausgestrichen. Nach entsprechender Inkubation können die gewachsenen Kolonien ausgezählt werden, deren Anzahl der Menge an Ausgangskeimen in der Suspension entspricht.

4.4.3 Dynamische Bakterienkultur

Diese Art der Quantifizierung wird meist in statischen Kulturen angewendet, die nicht den natürlichen Bedingungen bei der Besiedlung von Oberflächen mit Keimen entsprechen. Daher wurden dynamische Systeme entwickelt, bei welchen die Oberflächen kontinuierlich einem Strom einer Bakterien suspension ausgesetzt sind, von denen jeweils nur ein Teil auf der Oberfläche adhärert [66 bis 68].

4.4.4 WST

Eine weitere Analyse methode zur Untersuchung von antibakteriellen Eigenschaften besteht darin, die metabolische Aktivität von Keimen auf Oberflächen nachzuweisen. Hierfür werden die relevanten Keime auf den Oberflächen kultiviert und nach definierten Zeitpunkten die adhären ten Zellen analysiert. Dazu werden die planktonischen Bakterien im Medium abgesaugt und die Oberfläche vorsichtig mit gepufferter isotonischer Salzlösung gewaschen. Zu den adhären ten Keimen wird ein Tetrazoliumsalz gegeben, das von Enzymen des glycolytischen Metabolismus zu einem farbigen Reagenz umgesetzt wird, was zu einem Farbumschlag führt. Die Farbintensität ist proportional zu der Anzahl lebender Bakterien und kann nach fotometrischer Bestimmung in Relation zu einer Kontrolloberfläche ohne antibakterielle Eigenschaften gesetzt werden [69; 70].

4.4.5 Feuchte Anschmutzung

Andere Arbeitsgruppen verwenden Abklatschtests zur Untersuchung anhaftender Keime an neu entwickelten Oberflächen. Dazu werden meist für Kliniken relevante Keime wie *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* oder auch *Escherichia coli* verwendet. Nach gezielter Anschmutzung der mit einem Biozid beschichteten Oberflächen mit den Testkeimen (die Ausgangskonzentration variiert hier stark zwischen verschiedenen Laboren) unter Raumbedingungen (20 °C bis 22 °C; 45 % bis 50 % Luftfeuchte) und einer Inkubation zwischen 0,25 Stunden bis 24 Stunden werden die Proben auf Blutagar gedrückt und im nährstoffarmen Medium für definierte Zeitpunkte weiter kultiviert. Auf diese Weise wird ermittelt, wie lange es dauert, bis die anhaftenden Keime durch die Testsubstanz abgetötet werden [71; 96].

4.4.6 Stempel methode

Die Stempel methode ist ein experimentelles Testverfahren [97]. Sie basiert auf einem elektromechanischen Testgerät, das Reibung und Druck eines Kontakts zweier Oberflächen simuliert. Interagierende Testflächen 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. Unter einer biologischen Werkbank kann mit diesem Verfahren eine Vielzahl anwendungsspezifischer und physikochemischer Parameter einer gegebenen Anwendungssituation vorteilhaft eingestellt werden, z. B. die hygrothermalen und biologischen Umgebungsbedingungen. Für die Simulation des Kontakts einer Geräteoberfläche mit der Haut lässt sich eine der Kontaktflächen mit einem sterilen künstlichen und biomimetischen Hautersatz betreiben, welcher die mechanischen, physiologischen und topografischen Eigenschaften der menschlichen Haut besitzt. Die Stempel methode 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:

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

Mit dem Stempelmodell sind quantitative Aussagen möglich zu [97]:

- Transferwegen von Keimen zwischen Oberflächen
- Keimübergangswahrscheinlichkeiten/Austauschprozessen zwischen Oberflächen
- Hygienemaßnahmen wie Desinfektion (Handdesinfektion)
- antimikrobielle Wirksamkeiten inklusive Viruzidie

4.5 Ausblick

Die beschriebenen Methoden, besonders die ISO 22196, eignen sich sehr gut, um die Wirksamkeit

von antimikrobiellen Oberflächen zu bewerten und zu vergleichen und neue Materialien zu entwickeln. Ihnen fehlt aber die Akzeptanz im klinischen Umfeld, wo die Hygieniker die Leistung von Oberflächen-Desinfektionsmaßnahmen anhand von Vorgaben für Flüssig-Desinfektionsmittel bewerten. Diese Verfah-

ren sind sehr verschieden zu den oben beschriebenen. Es ist weitere Normierungsarbeit notwendig, um einheitliche Standards für den Medizinbereich zu entwickeln, die eine faire Bewertung von antimikrobiellen Oberflächen als zusätzliche Hygienemaßnahme zu herkömmlicher Reinigung und Desinfektion erlauben.

5 Risiko-Nutzen-Bewertung

Nanomaterialien werden bereits vielfach erfolgreich in der Industrie eingesetzt, beispielsweise bei der Energieumwandlung oder der Energiespeicherung. Zu den jüngsten wichtigen Entwicklungen im Bereich der Nanotechnologie gehören sogenannte antimikrobielle Oberflächen für den Einsatz in der Medizintechnik. Da neue Technologien und ihre Entwicklungen jedoch auch stets Risiken für Gesellschaft, Gesundheit und Umwelt bergen können, ist eine frühzeitige Betrachtung entsprechender Parameter für eine sichere Entwicklung antimikrobieller Oberflächen essenziell. Im Kontext der Verhinderung nosokomialer Infektionen sollen daher im nachstehenden Kapitel die Chancen und Risiken der Nanotechnologie sachlich betrachtet und zu einer zielführenden Risiko-Nutzen-Bewertung verwendet werden.

Aufgrund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften eignen sich Nanomaterialien und Nanostrukturierungen in vielseitiger Weise für den Einsatz in antimikrobiellen Oberflächen. Dies gilt sowohl für externe als auch für interne Oberflächen (z. B. Gelenkprothesen). Die antimikrobielle Wirkung von Nanomaterialien (u. a. auf Basis von Silber, Titandioxid, Gold, Zinkoxid, Eisenoxid und Kohlenstoff (CNTs)) beruht beispielsweise auf der Freisetzung gelöster Ionen oder der Bildung reaktiver Spezies, die zur Zerstörung von Zellmembranen, zur Blockade von Enzymwegen oder zur Veränderung mikrobieller Zellwände führen können (siehe Kapitel 3.2). Nanostrukturierte Oberflächen hingegen verringern die Anlagerung von Bakterien auf Oberflächen und erleichtern oder unterstützen dadurch konventionelle Reinigungsprozesse. Durch Nanotechnologie antimikrobiell ausgestattete Materialien können so nachhaltig dazu beitragen, die Keimbelastung klinisch relevanter Oberflächen zu reduzieren oder zu kontrollieren. Damit verbunden können diese Oberflächen auch zu einer Reduktion eines Infektionsrisikos beitragen. Zusätzlich können ein reduzierter Einsatz von Desinfektions- und Antibiotikamitteln und der damit verbundene positive Einfluss auf die Umwelt und den Menschen (u. a. verbesserte Arbeitsbedingungen) zu den bedeutenden Nutzen-Faktoren gezählt werden. Damit verbunden sind auch erhebliche finanzielle Einsparungen zu erwarten.

Demgegenüber stehen jedoch auch Risikofaktoren wie die noch nicht vollständig erforschte Wechselwirkung von Nanoobjekten mit dem menschlichen Körper und der Umwelt. Um diese Wissenslücke zu schließen, wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche Studien zum Einfluss von Nanomaterialien auf den Menschen sowie auf verschiedene Ökosysteme durchgeführt. [88 bis 90] Diese Studien zeigen, dass

sich Nanomaterialien teils stark in ihren biologischen Auswirkungen, ihrem Verhalten und damit auch ihrem potenziellen Risiko unterscheiden. So wird das Verhalten von Nanomaterialien in der Umwelt maßgeblich durch deren Größe, Form, chemische Zusammensetzung sowie Oberflächeneigenschaften und -reaktivität beeinflusst [91]. Die Studien zeigen jedoch auch teils gravierende Schwächen hinsichtlich ihrer Relevanz für Anwendungen in der Praxis. So wurden häufig unrealistisch hohe Konzentrationen oder praxisferne Bedingungen untersucht, die wenig bis gar keinen Schluss auf die tatsächliche Wirkung von Nanomaterialien geben [92]. Als weiteres potenzielles Risiko wird die mögliche Bildung von Kreuzresistenzen oder Parallelresistenzen mit Antibiotika diskutiert, wie sie auch für Desinfektionsmittel beschrieben werden. Jedoch gibt es dazu bislang keine Belege [93]. Zu den weiteren Risikofaktoren zählen wirtschaftliche und psychologische Effekte, wie das Putz-/Reinigungs- oder Desinfektionsverhalten des Personals, sowie eine mögliche negative Einstellung der Öffentlichkeit gegenüber Einrichtungen (Krankenhaus, Pflegeheim etc.) mit entsprechenden Materialien, aber auch die Reaktion von Versicherungsgesellschaften aufgrund des verbreiteten Einsatzes von Nanomaterialien.

Während über die Toxizität von Nanomaterialien und die damit verbundenen Grenzwerte bislang wenig Einigkeit unter Toxikologen besteht, ist weit mehr über Transferwege von Nanomaterialien zum Menschen oder in die Natur bekannt. Die Wahrscheinlichkeit eines Transfers hängt dabei stark vom jeweiligen Material ab. Wenig bis kein Risiko besteht, wenn Nanomaterialien fest in einem Materialverbund eingearbeitet sind, da ein Transfer in diesem Fall erst durch mechanische, thermische oder chemische Prozesse möglich ist. Eine Freisetzung gebundener Nanomaterialien kann nur im Verbund mit anderen Partikeln (als Agglomerat/Aggregat), eingebunden in andere Materialien (beispielsweise Kunststoffbruchstücke) oder durch Rekristallisation gelöster Ionen, erfolgen.

Abhängig vom Transport, insbesondere der Entfernung und dem Zeitraum, kann es zusätzlich zu Veränderungen der Oberflächenstruktur und der Zusammensetzung (inklusive Zersetzung oder Agglomeration) der freigesetzten Partikel kommen. Dadurch können sich für das gleiche freigesetzte Material die Expositionen der Umwelt und des Menschen teils stark unterscheiden. Eine weitere zu berücksichtigende Stufe im Lebenszyklus von Komposit-Materialien ist deren Entsorgung. Hier müssen gegebenenfalls zu-

sätzliche Entsorgungs- und/oder Wiederverwertungsschritte berücksichtigt werden.

Als wichtigster Aufnahmeweg von Nanomaterialien in den (menschlichen) Organismus gilt die Luft. Hier besteht insbesondere ein Risiko bei pulverförmigen Materialien und bei chronischer Überbelastung, z. B. an staubbelasteten Arbeitsplätzen. Zu den weiteren potenziellen Aufnahmewegen, wenngleich mit deutlich geringerem Risiko, zählen der Riechnerv, die Haut oder der Magen-Darm-Trakt. So ist die gesunde menschliche Haut eine effektive Schutzschicht, welche die Aufnahme von Nanomaterialien verhindern kann. Ein erhöhtes Risiko besteht jedoch bei gestresster oder kranker Haut. Die hohe spezifische Oberfläche ist neben der Größe die wichtigste physikalische Eigenschaft von Nanomaterialien. Dadurch können Nanopartikel deutlich leichter Zellwände multiresistenter Bakterien passieren und pathologische Reaktionen auslösen. Da dieser Mechanismus auch auf andere Zellen übertragbar ist, insbesondere die des Menschen, ist ein mechanistisches Verständnis von Nano-Bio-Interaktionen folglich essenziell, um zuverlässige Risikoabschätzungen treffen zu können. Unter dem Konzept „Sicherheit durch Design“ müssen Materialien entsprechend so konstruiert werden, dass sich keine unerwünschten Nebenwirkungen außerhalb des Anwendungsbereichs/Zeitfensters ergeben.

Das von einem Material ausgehende Risiko (R) ist das Produkt aus der Gefahr des Materials (G) und der Wahrscheinlichkeit oder der Dauer der Exposition (E) [94]: $(R) = (G) \times (E)$.

Bei der Risikoeinstufung spielen folgende Faktoren eine Rolle:

- die Menge des hergestellten Materials
- die Stabilität oder der biologischer Abbau des hergestellten Materials
- die Interaktion des hergestellten Materials mit dem Organismus
- die Exposition des Einzelnen (Dauer der Exposition und Zeit danach)
- die Aufnahme(-wege) in den Körper
- die Ausscheidung aus dem Körper
- die Verteilung und Akkumulation in der Umwelt

Wesentlich ist es, wie lange ein Organismus oder Ökosystem einem bestimmten Stoff ausgesetzt ist oder wie sich dieser akkumuliert. Ein in-vitro als gefährlich eingestuftes Nanomaterial stellt also in-vivo nicht zwangsläufig ein Risiko dar.

Im Zuge einer sinnvollen Risiko-Nutzen-Bewertung steht auch der Einsatzort antimikrobieller Oberflächen zur Diskussion. Abhängig von ihrer Relevanz und Exposition gegenüber Bakterien zeigen unterschiedliche (antimikrobielle) Oberflächen auch ein unterschiedliches Risiko-Nutzen-Verhältnis. Hierdurch und durch die unterschiedlichen Anwendungsgebiete von Nanomaterialien ist eine Risikoabschätzung also, wie auch für den Einsatz von Antibiotika und Desinfektionsmitteln, für den jeweiligen Anwendungsfall vorzunehmen.

In Anbetracht der steigenden Zahlen schwerwiegender nosokomialer Infektionen muss jedoch auch das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Nanomaterialien oder nanostrukturierten Oberflächen zur Verhinderung solcher Infektionen neu betrachtet werden. Nutzen und Risiken neuer Technologien zu verstehen, ist letztlich auch entscheidend für die weitere Forschungs- und Entwicklungsarbeit, für Entscheidungen zu Finanzierung und Regulierung, für Innovations- und Wettbewerbsfähigkeit der Industrie und für den Schutz der Umwelt.

6 Rechtliche Rahmenbedingungen

6.1 Einführung

Das Inverkehrbringen von antimikrobiell aktiven Materialien und der Einsatz von Nanomaterialien an sich werden in der EU durch verschiedene Verordnungen geregelt.

Wird z. B. eine Wandfarbe oder ein Möbellack für Krankenhäuser antimikrobiell ausgerüstet, fällt die Anwendung unter das Biozidrecht. In Krankenhäusern werden biozide Wirkstoffe oder Biozidprodukte verwendet oder es handelt sich um Erzeugnisse oder behandelte Waren, die Biozidprodukte enthalten.

Wenn Oberflächen von zugelassenen Medizinprodukten antimikrobiell ausgerüstet werden (z. B. Computertomografen, Patientenliegen) gilt dagegen die Medizinprodukteverordnung.

Bei der Verwendung von Nanotechnologie gilt es zuerst abzuklären, ob die verwendete Substanz ein Nanomaterial ist.

6.2 Nanodefinition

Die Europäische Kommission veröffentlichte am 18. Oktober 2011 die Definition für Nanomaterialien als „Empfehlung der Kommission (2011/696/EU)“. Hierbei werden unter anderem die Mitgliedstaaten, EU-Agenturen sowie Wirtschaftsteilnehmer aufgefordert, diese Definition in Rechtsvorschriften und Politik- und Forschungsprogrammen zu übernehmen. Die Definition bezieht sich auf die Größe des Nanomaterials und beschreibt dieses als ein natürliches, bei Prozessen anfallendes oder hergestelltes Material, das Partikel in ungebundenem Zustand, als Aggregat oder als Agglomerat enthält, und bei dem mindestens 50 % der Partikel in der Anzahlgrößenverteilung ein oder mehrere Außenmaße im Bereich von 1 nm bis 100 nm haben.

6.3 Chemikaliengesetzgebung in der EU

Generell müssen alle Chemikalien, bevor sie nach Europa importiert oder auf den europäischen Markt gelangen, den zuständigen Behörden gemeldet oder zugelassen werden.

Seit Inkrafttreten der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (REACH) ist die Europäische Chemikalien Agentur (ECHA) für die technischen, wissenschaftlichen und administrativen Aspekte bei der Registrierung, Be-

wertung, Zulassungen und Beschränkungen von Chemikalien zuständig.

Die der ECHA unterstellten Verordnungen sollen ein möglichst hohes Schutzniveau für die menschliche Gesundheit und die Umwelt sicherstellen. Hersteller, Importeure und nachgeschaltete Anwender müssen so ein hohes Maß an Eigenverantwortung für ihre Chemikalien übernehmen. Sie müssen sicherstellen, dass Chemikalien, die sie herstellen und in Verkehr bringen, sicher verwendet werden.

Ist der Verwendungszweck einer Chemikalie nicht der REACH-Verordnung unterstellt (wie bei Biozidprodukten), müssen Chemikalien gegebenenfalls bereits vor dem Inverkehrbringen registriert oder zugelassen sein, ohne dass es „Freimengen“ wie bei REACH (< 1 Tonne/Jahr) gibt.

Nanomaterialien werden, solange es keine spezifischen Nanoregularien gibt, den anderen Chemikalien gleichgesetzt und müssen meist mindestens die gleichen Standards erfüllen. Gegebenenfalls werden nanospezifische Zusatzdaten verlangt.

6.4 EU-Biozidverordnung

Die Zulassung von Bioziden ist in der Verordnung (EU) Nr. 528/2012 (Biozidverordnung oder BPR) geregelt. Das Produktzulassungsverfahren für Biozidprodukte baut auf dem vorausgegangenen Wirkstoffverfahren auf. Eine Voraussetzung für die erfolgreiche Zulassung eines Biozidprodukts ist, dass alle enthaltenen Biozid-Wirkstoffe in die Unionsliste der genehmigten Wirkstoffe oder in den Anhang I der Verordnung (EU) Nr. 528/2012 aufgenommen worden sind. Die Produktzulassung ist nicht mit der Registrierung gemäß der Verordnung über die Meldung von Biozidprodukten nach dem Chemikaliengesetz (ChemBiozidMeldeV) zu verwechseln.

Biozidprodukte mit Neuwirkstoffen müssen vor dem ersten Inverkehrbringen, unabhängig von der eigentlichen Menge, über eine Zulassung verfügen. Biozidprodukte mit Altwirkstoffen (wie Silber und Nanosilber) können Übergangsfristen in Anspruch nehmen und benötigen erst zu bestimmten Stichtagen eine Zulassung, um weiterhin verkehrsfähig zu sein [73].

Gemäß Artikel 57 der BPR gelten zugelassene Wirkstoffe als registriert nach REACH (EG Nr. 1907/2006). Mit dieser Verordnung teilt sich die BPR viele Definitionen u. a. den Stoffbegriff.

6.5 Stoffbegriff - Was ist ein Biozid und was nicht?

Gemäß § 3 (1) a) ist ein Biozidprodukt jeglicher „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.“

Nanotechnologie, die nur darauf abzielt, eine Anhaftung der Bakterien zu vermindern, fällt somit nicht unter die BPR. Alle anderen Anwendungen, auch wenn Radikalsauerstoff oder andere fotoaktive Substanzen freigesetzt werden, beziehen sich auf einen Stoff, z. B. Titandioxid. Der Wirkstoff (englisch: „active substance“) ist nach gängiger Verwaltungspraxis dann aber nicht das Silberion, das Kupfer- oder das Zinkion sondern Nanosilber, Nanokupfer oder Nanozink.

6.6 Relevante Produktarten

Die BPR kategorisiert die möglichen Verwendungen von Biozidprodukten über sogenannte Produktarten. Insgesamt finden sich dort 22 Kategorien, aufgeteilt in vier Hauptgruppen (Desinfektionsmittel, Schutzmittel, Schädlingsbekämpfungsmittel und Sonstige Biozidprodukte)

Die Verwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen in Oberflächen zur Keimreduktion im medizinischen Bereich fällt meist unter die Produktart 2: „Desinfektionsmittel und Algenbekämpfungsmittel, die nicht für eine direkte Anwendung bei Menschen und Tieren bestimmt sind. Produkte zur Desinfektion von Oberflächen, Stoffen, Einrichtungen und Möbeln, die nicht für eine direkte Berührung mit Lebens- oder Futtermitteln verwendet werden. Die Anwendungsbereiche umfassen unter anderem Schwimmbäder, Aquarien, Badewasser und anderes Wasser, Klimaanlage sowie Wände und Böden sowohl im privaten als auch im öffentlichen und industriellen Bereich und in anderen für eine berufliche Tätigkeit genutzten Bereichen. Produkte als Zusatz in Textilien, Geweben, Masken, Farben und anderen Gegenständen oder Stoffen, um behandelte Waren mit Desinfektionseigenschaften herzustellen.“ [74]

6.7 Regulierung von Nanomaterialien

Der Einsatz von Nanotechnologie zur Bekämpfung von Infektionen im medizinischen Umfeld wird durch

den Gesetzgeber klar reguliert. Dabei hat die Sicherheit von Mensch und Natur oberste Priorität.

Als Antwort auf die ab 2006 kontrovers geführte Diskussion über die Risiken von Nanomaterialien fügte die EU-Kommission bei der Neufassung der BPR eine zusätzliche Regulierung von Nanomaterialien ein: „Wenn nicht ausdrücklich erwähnt, schließt die Genehmigung eines Wirkstoffs keine Nanomaterialien ein.“ [75] und „Sofern in diesem Produkt Nanomaterialien eingesetzt werden, wurde das Risiko für die Gesundheit von Mensch und Tier und für die Umwelt gesondert bewertet.“ [76] Diese nanospezifischen Zusatzdaten umfassen z. B. eine komplette physikalisch-chemische Charakterisierung des Stoffs, Daten zum Verbleib und Verhaltens in der Umwelt, zur Ökotoxizität, Humantoxizität und Daten zur Exposition.

Auch die Kennzeichnung behandelter Waren sieht eine Sonderregelung bei Nanomaterialien vor. Das Etikett muss „die Namen aller in den Biozidprodukten enthaltenen Nanomaterialien mit der anschließenden Angabe „Nano“ in Klammern“ enthalten.

6.8 Verkehrsfähigkeit von „Nano-Bioziden“

Demnach darf eine solche behandelte Ware, die Nanomaterialien enthält nur unter folgenden Voraussetzungen in den Verkehr gebracht werden:

- Alle in Biozidprodukten enthaltenen Wirkstoffe, die, mit denen sie behandelt wurden, oder die in einer solchen Ware enthalten sind, sind für die entsprechende Produktart und den Verwendungszweck in der Unionsliste oder in Anhang I der Biozidverordnung aufgeführt.
- Alle in der Biozidverordnung festgelegten Bedingungen oder Einschränkungen sind erfüllt.

Für Altwirkstoffe wie Nanosilber gilt eine Sonderregelung: Weil der Wirkstoff Nanosilber nun auf der gültigen Liste [77] eingetragen ist, darf laut ECHA ein Biozidprodukt mit Nanosilber für die Produktarten 2, 4 und 9 auf dem Markt bleiben, während das fristgerecht eingereichte Wirkstoffdossier bewertet wird.

6.9 Die Regelung von Nanomaterialien (neue Medizinprodukteverordnung)

Der Einsatz von antimikrobiell aktiven Oberflächen kann aber auch unter das Medizinprodukterecht fallen, wenn die behandelte Oberfläche zu einem Medizinprodukt gehört, z. B. bei einem Computertomografen.

Die neue Medizinprodukteverordnung (EU) 2017/745 ist seit dem 26. Mai 2017 in Kraft [78]. Daraus sind einige Passagen zitiert (kursiv) in denen Nanomaterialien genannt werden. In den Erwägungsgründen zur Verordnung wird auf die in der bisherigen Gesetzgebung explizit nicht behandelten Nanomaterialien eingegangen:

(15) Risiken und Nutzen der Verwendung von Nanomaterialien in Produkten sind nicht wissenschaftlich geklärt. Um ein hohes Gesundheitsschutzniveau, den freien Warenverkehr und Rechtssicherheit für die Hersteller zu gewährleisten, sollte auf der Grundlage der Empfehlung 2011/696/EU der Kommission eine einheitliche Definition für Nanomaterialien eingeführt werden, die jedoch ausreichend flexibel gestaltet sein sollte, sodass sie an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt sowie an zukünftige rechtliche Entwicklungen auf Unions- und internationaler Ebene angepasst werden kann. Verwenden Hersteller Nanopartikel, bei denen ein hohes oder mittleres Potenzial für interne Exposition besteht, so sollten sie bei Auslegung und Herstellung der betreffenden Produkte besondere Vorsicht walten lassen. Diese Produkte sollten den strengstmöglichen Konformitätsbewertungsverfahren unterzogen werden. [80]

Definition Nanomaterial

Zunächst ist positiv zu vermerken, dass die Definition von Nanomaterial in dieser Verordnung, die oben genannte Empfehlung der Kommission aus dem Jahre 2011 [72] übernimmt und damit für Kontinuität und Harmonisierung in den Definitionen sorgt.

Artikel 2 Begriffsbestimmungen

Für die Zwecke dieser Verordnung gelten folgende Begriffsbestimmungen:

18. „Nanomaterial“ bezeichnet ein natürliches, bei Prozessen anfallendes oder hergestelltes Material, das Partikel in ungebundenem Zustand, als Aggregat oder als Agglomerat enthält und bei dem mindestens 50 % der Partikel in der Anzahlgrößenverteilung ein oder mehrere Außenmaße im Bereich von 1 nm bis 100 nm haben.

Fullerene, Graphenfloeken und einwandige Kohlenstoff-Nanoröhren mit einem oder mehreren Außenmaßen unter 1 nm gelten ebenfalls als Nanomaterialien;

19. „Partikel“ im Sinne der Definition von Nanomaterialien in Nummer 18 bezeichnet ein winziges Teilchen einer Substanz mit definierten physikalischen Grenzen;

20. „Agglomerat“ im Sinne der Definition von Nanomaterialien in Nummer 18 bezeichnet eine Ansammlung schwach gebundener Partikel oder Aggregate, in der die resultierende Oberfläche ähnlich der Summe der Oberflächen der einzelnen Komponenten ist;

21. „Aggregat“ im Sinne der Definition von Nanomaterialien in Nummer 18 bezeichnet ein Partikel aus fest gebundenen oder verschmolzenen Partikeln;

Die Verordnung gibt darüber hinaus der Kommission die Befugnis die Definition, wenn nötig anzupassen:

Artikel 3 Änderung bestimmter Begriffsbestimmungen

Der Kommission wird die Befugnis übertragen, gemäß Artikel 115 delegierte Rechtsakte zur Änderung der in Artikel 2 Nummer 18 aufgeführten Begriffsbestimmung für Nanomaterialien und der damit verbundenen Begriffsbestimmungen in Artikel 2 Nummern 19, 20 und 21 zu erlassen; dabei berücksichtigt sie den technischen und wissenschaftlichen Fortschritt und trägt den auf Unions- und internationaler Ebene vereinbarten Begriffsbestimmungen Rechnung.

6.9.1 Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen

Bei den einzuhaltenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen werden spezielle nachzuweisende Anforderungen an die Nanomaterialien gestellt.

6.9.2 Anhang I - Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen

Kapitel II Anforderungen an Auslegung und Herstellung

10. Chemische, physikalische und biologische Eigenschaften

10.6. Sofern sie nicht nur mit unversehrter Haut in Berührung kommen, werden die Produkte so ausgelegt und hergestellt, dass die Risiken in Verbindung mit der Größe und den Eigenschaften der Partikel, die in den Körper des Patienten oder des Anwenders eindringen oder eindringen können, so weit wie möglich verringert werden. Besondere Aufmerksamkeit ist bei Nanomaterialien geboten.

Diese neue Anforderung an Nanomaterialien sollte zeitnah durch ein Mandat der Kommission an die Erarbeitung einer harmonisierten Norm konkretisiert werden. Hier könnte die Technische Regel „ISO TR 10993-22“ [79] als Grundlage dienen.

Klassifizierung

Als interpretationsbedürftig wird sich die neu eingeführte Klassifizierung von Nanomaterial in der Regel 19 erweisen.

Anhang VIII – Klassifizierungsregeln

7.6. Regel 19

Alle Produkte, die Nanomaterial enthalten oder daraus bestehen, werden wie folgt zugeordnet:

- der Klasse III, wenn sie ein hohes oder mittleres Potenzial für interne Exposition haben;
- der Klasse IIb, wenn sie ein niedriges Potenzial für interne Exposition haben, und
- der Klasse IIa, wenn sie ein unbedeutendes Potenzial für interne Exposition haben.

Hier stellt sich die Frage, was unter einem „unbedeutenden“/„niedrigen“ bzw. „hohen“ oder „mittleren Potenzial für die Exposition“ verstanden wird und wie diese Potenziale künftig bewertet werden sollen. Diese Begriffe sind in der Verordnung nicht definiert.

Ein Hinweis kann vielleicht in einem EU-Guidance-Dokument (87) gefunden werden, das jedoch keinen juristisch verbindlichen Charakter hat.

6.9.3 Ausblick

Es bleibt abzuwarten, bis weitere Verordnungen und Leitlinien folgen, damit die in der Medizinprodukteverordnung beschriebenen Anforderungen erfüllt werden können. Involvierte Firmen sind nach den bisherigen Erfahrungen mit der EU-Regulierung eher ernüchert. Das primäre Ziel von Verordnungen in diesem Bereich, nämlich die Sicherheit von Patienten und Verbrauchern zu erhöhen, ist durch Rechtsunsicherheit, überwuchernder Bürokratie und steigende Verwaltungsgebühren, Innovationsfeindlichkeit und damit ein Aussortieren von kleinen Betrieben zugunsten von Großkonzernen gefährdet. Gerade die Biozid- und Medizinproduktegesetzgebung verbunden mit der Nanoregulierung wird in den nächsten Jahren zu einer Konzentration von großen Unternehmen führen, die finanziell und personell in der Lage sind, die rechtlichen Anforderungen zu erfüllen. Kleine Unternehmen und deren neuartige Produkte werden vom Markt verschwinden.

7 Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Krankenhausinfektionen stellen mit geschätzten 500.000 Infektionen und 15.000 Toten im Jahr eine zunehmende und stark unterschätzte Gefährdung unserer Gesellschaft dar. Ursache für die steigende Zahl an Infektionen sind u. a. der falsche Einsatz von Antibiotika, die zunehmende Antibiotikaresistenz von Bakterien und ungenügend umgesetzte Hygienemaßnahmen. Demgegenüber kommen neue Antibiotika praktisch nicht mehr auf den Markt und bestehende werden zunehmend unwirksam. In Zukunft werden herkömmliche Hygienestrategien, die vor allem auf Reinigung und Desinfektion abzielen, daher eine noch zentralere Rolle in der Hygienestrategie in Kliniken darstellen. Aus nachvollziehbaren Gründen, die jeder Praktiker vor Ort kennt, können die geltenden Hygienevorschriften aber nicht immer und überall konsequent eingehalten werden. Es ist deshalb zielführend, an ergänzenden innovativen Hygienestrategien zu arbeiten.

Antimikrobielle Oberflächen können Schmutz nicht entfernen und wirken auch nicht so schnell und gründlich wie Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen. Auf der anderen Seite haben auch Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen Defizite. Sie können bestenfalls zum Zeitpunkt der Maßnahme eine Keimreduzierung gewährleisten. Zwischen zwei Reinigungs- und Desinfektionszyklen bietet diese Hygienestrategie überhaupt keinen Schutz. Eine völlige Keimfreiheit lässt sich bei vielen Oberflächen, aufgrund der Oberflächenbeschaffenheit (Oberflächenstruktur, Ritzen, Ecken, Kanten, schwer zugängliche Bereiche) zudem oft nicht realisieren. Außerdem sind Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen immer auch beeinflusst vom Zeitdruck des Personals. In Notfallsituationen ist beispielsweise das Retten von Menschenleben vor der konsequenten Einhaltung aller Hygienevorschriften von vorrangigem Interesse. Ziel muss es deshalb sein den Kampf gegen gefährliche Keime mit aufeinander abgestimmten Hygienestrategien zu führen und in Systemlösungen zu denken.

Mit antimikrobiellen Oberflächen könnte ein zusätzlicher Schutz zwischen zwei Reinigungs- und Desinfektionszyklen geschaffen werden. Auch schwer zugängliche Stellen würden einen gewissen Schutz erhalten, der beispielsweise die Ansiedlung von Biofilmen verhindert. Damit stellen antimikrobielle Oberflächen eine kostengünstige und nachhaltige Einmal-Ausrüstung dar, die in der Regel ein Produktleben lang wirkt. Außerdem sind antimikrobielle Oberflächen völlig unabhängig vom Zeitdruck und der Professionalität des eingesetzten Personals.

Mithilfe von Nanotechnologien lassen sich solche antimikrobiellen Oberflächen am effizientesten reali-

sieren. Verschiedene Nanomaterialien können aufgrund ihrer geringen Einsatzmenge in nahezu jede Matrix und Beschichtung eingearbeitet werden. Als besonders aussichtsreich haben sich aktuell Nanosilber und Titandioxid herauskristallisiert. Nanostrukturierte Oberflächen, die Keime an der Ansiedlung auf Implantaten aus körperfremden Materialien verhindern, stellen zudem ein interessantes Forschungsgebiet dar.

Dringend benötigte Innovationen haben es aber gerade im Medizin- und Gesundheitsbereich besonders schwer auf den Markt zu kommen. Vor allem die Medizinprodukte- und die Biozidzulassung stellen kleine und mittelständische Unternehmen vor große Herausforderungen. Aber auch große Unternehmen wägen sorgfältig zwischen dem Umsatzpotenzial, den Investitionen und der Zeit bis zum Markteintritt eines neuen Produkts ab, denn die Zulassungshürden für Nanomaterialien sind hoch.

Zulassungsverordnungen sollen sicherstellen, dass nur sichere Produkte auf den Markt gelangen. Nur ein besonnener Umgang mit den Verordnungen wird eine Behinderung der Innovationstätigkeit im Medizin- und Gesundheitsbereich vermeiden und zu einem Aufschwung der Innovationsaktivitäten im Medizin- und Gesundheitsbereich führen. Ein innovationsfreundliches Klima für Wirtschaftsunternehmen könnte dazu beitragen, Krankenhausinfektionen weiter einzudämmen.

Ein innovationsfreundliches Klima beinhaltet:

- die prinzipielle Offenheit gegenüber innovativen Strategien
- die Förderung von Forschungsprojekten, um die die Effizienz innovativer Strategien und Materialien zu erhöhen
- die Etablierung neuer, aussagekräftiger Prüfverfahren zur Risikobewertung und Effektivität von Nanomaterialien in biologischer und physiologischer Umgebung
- den Abbau bürokratischer Hürden bei der EU-Zulassung neuer Medizin- und Gesundheitsprodukte
- die Beschleunigung der Zulassungsverfahren
- die Unterstützung von kleinen und mittelständischen Unternehmen während des Zulassungsverfahrens, z. B. durch fachliche Beratung

Daher sind die Entscheidungsträger im Hygienebereich und im staatlichen Medizin- und Gesundheitssektor gefragt, die Innovationstätigkeit der Wirtschaftsunternehmen durch geeignete Maßnahmen zu unterstützen.

Literatur

- [1] Behnke M, Hansen S, Leistner R, Diaz LA, Gropmann A, Sohr D, Gastmeier P, Piening B. (2013) Nosokomiale Infektionen und Antibiotika-Anwendung. *Dtsch Arztebl Int.* 110(38):627-633
- [2] Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank HP, Ducomble T, Haller S, Harder T, Klingeberg A, Sixtensson M, Velasco E, Weiß B, Kramarz P, Monnet DL, Kretzschmar ME, Suetens C. (2016) Burden of six healthcare-associated infections on European population health: estimating incidence-based disability-adjusted life years through a population prevalence-based modelling study. *PLoS Med.* 13(10):e1002150
- [3] JIS Z 2801 (2010) (English): Antibacterial products –Test for antibacterial activity and efficacy. Japanese Industrial Standards 2010. 07.100.10;11.100;19.040;83.080.01Referencenumber:JISZ2801: 2012 (E)
- [4] European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011–2012. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf> (aufgerufen am 28.02.2017)
- [5] European Centre for Disease Prevention and Control. The bacterial challenge: time to react. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf (aufgerufen am 28.02.2017)
- [6] Gastmeier P, Geffers C. (2008) Nosokomiale Infektionen in Deutschland: Wie viele gibt es wirklich? Eine Schätzung für das Jahr 2006. *Dtsch Med Wochenschr.* 133:11111115
- [7] Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M, Lemmen S, Salzberger B, Seifert H, Kern W, Fätkenheuer G. (2016) Nosokomiale Infektionen und Infektionen mit Multiresistenten Erregern – Häufigkeit und Sterblichkeit. *Dtsch Med Wochenschr.* 141:421-426
- [8] Geffers C, Gastmeier P (2011). Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int* 108: 87–93.
- [9] Master Thesis. Wille Isabella (29.06.2016): „Punkt-Prävalenzuntersuchung zum Vorkommen von krankenhaushygienisch relevanten Mikroorganismen in der direkten und erweiterten Patientenumgebung auf Intensivstationen.“
- [10] Mira JC, Moldawer LL. (2017) Sepsis diagnostics: from discovery to application. *Crit Care Med.* 45(1): 129–130.
- [11] Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, Efron PA, Brakenridge SC, Mohr AM, Moore FA, Moldawer LL. (2017) Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Med.* 45(2):253–262.
- [12] Rüden H, Gastmeier P, Daschner F, Schumacher M. (1996). Nosokomiale Infektionen in Deutschland: Epidemiologie in den alten und neuen Bundesländern. *Dtsch Med Wschr* 1996; 121: 1281–7
- [13] Stolk RF, van der Poll T, Angus DC, van der Hoeven JG, Pickkers P, Kox M. (2016) Potentially inadvertent immunomodulation: Norepinephrine use in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 194(5):550-558
- [14] Valentin A, Druml W. (2017) Nosokomiale Infektionen: Achillesferse der Intensivmedizin. *Intensiv News*, Jahrgang 21, Ausgabe 1/2017:1-5
- [15] Mitrano, D.; Rimmle, E.; Wichser, A.; Erni, R.; Height, M.; Nowack, B. (2014) Presence of nanoparticles in wash water from conventional silver and nano-silver textiles. *ACS Nano* 8: 7208–7219
- [16] Tamayo, L., Azocar, M., Kogan, M., Riveros, A., & Paez, M. (2016). Copper-polymer nanocomposites: An excellent and cost-effective biocide for use on antibacterial surfaces. *Materials Science and Engineering C*, 69, 1391–1409

- [17] Kumar, P. (Editor) (2009). *Nanomaterials for the Life Sciences Volume 1: Metallic Nanomaterials*, WILEY-VCH, pp. 71–89
- [18] Grass, G., Rensing, C., & Solioz, M., (2011). Metallic copper as an antimicrobial surface. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(5), 1541–1547
- [19] Santhoshkumar, J., Rajeshkumar, S., & Venkat Kumar, S. (2017). Phyto-assisted synthesis, characterization and applications of gold nanoparticles – A review. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 11(June), 46–57
- [20] Nadeem, M., Abbasi, B., H, Younas, M., Ahmad, W., & Khan, T. (2017). A review of the green syntheses and antimicrobial applications of gold nanoparticles. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 10(4), 216–227
- [21] Stoimenov PK., Klinger RL., Marchin GL., Klabunde KJ.(2002). Metal oxide nanoparticles as bactericidal agents. *Langmuir*.18:6679-6686
- [22] Sondi I., Salopek-Sondi B. (2004) Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on E. coli as a model for gram-negative bacteria. *J. Colloid Interf Sci*, 275(1), 177–182
- [23] Wu B., Wang, Y., Hsuan Lee, Y., Horst, A., Wang, Z., Chen, D., Sureshkumar, R., and Tang, Y. (2010). Comparative Ecotoxicities of Nano-ZnO Particles under Aquatic and Aerosol Exposure Modes. *Environmental Science & Technology* 44 (4), 1484–1489
- [24] Sadiq, I., Chowdhury, B., Chandrasekaran, N., Mukherjee, A. (2009). Antimicrobial sensitivity of Escherichia coli to alumina nanoparticles. *Nanomed. Nanotechnol.* 5, 282–286
- [25] Mahapatra, O., Bhagat, M., Gopalakrishnan, C., Arunachalam, K. (2008). Ultrafine dispersed CuO nanoparticles and their antibacterial activity. *Journal of Experimental Nanoscience*, 3(3), 185–193
- [26] Ren G., Hu D., Cheng E., Vargas-Reus M., Reip P., Allaker R. (2009) Characterisation of copper oxide nanoparticles for antimicrobial applications. *Int J Antimicrob Agents*. 33(6):587-90
- [27] Shah, M., (2010) Preparation of Mgo nanoparticles with water. *African Physical review*. (4):21-23
- [28] Makhluף, S., Dror, R., Nitzan, Y., Abramovich, Y., Jelinek, R., and Gedanken, A. (2005) Microwave-Assisted Synthesis of Nanocrystalline MgO and Its Use as a Bactericide. *Adv. Funct. Mater.*, 15:1708-1715
- [29] Lellouche, J., Kahana E., Elias S., Gedanken A., Banin E. (2009) *Biomaterials*, 30(30):5969-78
- [30] Baek, Y., An, Y. (2011) Microbial toxicity of metal oxide nanoparticles (CuO, NiO, ZnO, and Sb2O3) to Escherichia coli, Bacillus subtilis, and Streptococcus aureus. *Sci Total Environ*. 409(8):1603-8
- [31] Lazary, A., Weinberg, I., Vatine, J., Jefidoff, A., Bardenstein, R., Borkow, G., & Ohana, N. (2014). Reduction of healthcare-associated infections in a long-term care brain injury ward by replacing regular linens with biocidal copper oxide impregnated linens. *International Journal of Infectious Diseases*, 24, 23–29
- [32] Kato, S., Mashio, F.,: Abtr. Book Annu. Meet. Chemical Society of Japan, 1956, p.223
- [33] Fujishima, A., Honda, K., (1972) Electrochemical Photolysis of Water at a Semiconductor Electrode. *Nature* (238): 37–38
- [34] Hashimoto, K., Irie,H., Fujishima, A.(2005) TiO₂ photocatalysis: a historical overview and future prospects. *Jap. J. Appl. Phys.*, 44, 8269–85
- [35] Palmer J, Flint S, Brooks J. Bacterial cell attachment, the beginning of a biofilm. *J Ind Microbiol Biot* 2007 34:577-588
- [36] Anselme K, Davidson P, Popa AM, Giazzon M, Liley M, Ploux L. The interaction of cells and bacteria with surfaces structured at the nanometre scale. *Acta Biomater* 2010, 6:3824-3846
- [37] Campoccia D, Montanaro L, Arciola CR. The significance of infection related to orthopaedic devices and issues of antibiotic resistance. *Biomaterials* 2006, 27:2331-2339
- [38] Desrousseaux C, Sautou V, Descamps S, Traore O. Modifications of the surface of medical devices to prevent microbial adhesion and biofilm formation. *Journal of Hospital Infection* 2013, 85:87-93
- [39] Scardino AJ, Harvey E, De Nys R. Testing attachment point theory: diatom attachment on microtextured polyimide biomimics. *Biofouling* (2006) 22:55-60
- [40] Braem A, Van Mellaert L, Hofmans D, De Waelheyns E, Anne J, Schrooten J, Vleugels J. Bacterial colonisation of porous titanium coatings for orthopaedic implant applications - effect of surface roughness and porosity. *Powder Metall* (2013) 56:267-271

- [41] Katsikogianni M, Missirlis YF. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterials and of techniques used in estimating bacteria-material interactions. *European Cells and Materials* 2004, 8:37-57
- [42] Lüdecke C, Roth M, Yu W, Horn U, Bossert J, Jandt KD Nanorough titanium surfaces reduce adhesion of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* via nano adhesion points. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 145 (2016) 617–625
- [43] Feng G, Cheng Y, Wang S-Y, Borca-Tasciuc D, Worobo R W, Moraru C, Bacterial attachment and biofilm formation on surfaces are reduced by small-diameter nanoscale pores: how small is small enough? *NPJ BIOFILMS AND MICROBIO-MES* Volume: 1 Article Number: UNSP 15022 (2015)
- [44] E.P. Ivanova, J. Hasan, H.K. Webb, V.K. Truong, G.S. Watson, J.A. Watson, V.A. Baulin, S. Pogodin, J.Y. Wang, M.J. Tobin, C. Löbbbe, R.J. Crawford, Natural bactericidal surfaces: mechanical rupture of *Pseudomonas aeruginosa* cells by cicada wings, *Small* 8 (16) (2012) 2489–2494
- [45] Ivanova EP, Hasan J, Webb HK, Gervinskis J, Juodkazis S, Truong VK, Wu AHF, Lamb RN, Baulin VA, Watson GS, Watson JA, Mainwaring DE, Crawford RJ, Bactericidal activity of black silicon, *Nat. Commun.* 4 (2013) 2838.
- [46] Fisher LE, Yang Y, Yuen MF, Zhang W, Nobbs AH, Su B, Bactericidal activity of biomimetic diamond nanocone surfaces, *Biointerphases* 11 (1) (2016) 011014
- [47] Dickson, M N, Liang, E I, Rodriguez, L A, Vollereaux, N, Yee, AF Nanopatterned polymer surfaces with bactericidal properties, *Biointerphases* 10, 021010 (2015)
- [48] Hasan J, Webb HK, Truong VK, Pogodin S, Baulin VA, Watson GS, Watson JA, Crawford RJ, Ivanova EP, Selective bactericidal activity of nanopatterned superhydrophobic cicada *Psaltoda claripennis* wing surfaces, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 97 (20) (2013) 9257–9262
- [49] Singh AV, Vyas V, Patil R, Sharma V, Scopelliti PE, et al. Quantitative Characterization of the Influence of the Nanoscale Morphology of Nanostructured Surfaces on Bacterial Adhesion and Biofilm Formation. *PLoS ONE* 6(9): e25029. doi:10.1371/journal.pone.0025029 (2011)
- [50] Japanese Standards Association (2010), JIS Z 2801:2010: Antimicrobial products – Test for antimicrobial activity and efficacy, first English edition, Japan: 1–15
- [51] International standard, ISO 22196 (2007): Plastics — Measurement of antibacterial activity on plastics surfaces, published in Switzerland: 1–16
- [52] Michels, H.; Noyce, J. and Keevil, C. (2009): *Applied Microbiology*, Vol. 49: 191–195
- [53] Nichols, D. (2004): *Biocides in plastics*, Rapra technology limited United Kingdom, Vol. 15: 17-18
- [54] Kawakami, H.; Yoshida, K., Nishida, Y. et al. (2008): Antibacterial properties of metallic elements for alloying evaluated with application of JIS Z 2801:2000, *ISIJ International*, Vol. 48: 1999–130
- [55] Czichos, H.; Saito, T. and Smith, L. (2006): *Springer Handbook of Materials Measurement Methods*, published by Springer, USA: 770–776
- [56] ECHA. (2017). *Guidance on the BPR: Volume II Efficacy - Assessment and Evaluation (Parts B+C) (Vol. III)*. <http://doi.org/10.2823/532500>
- [57] Dayan, N. and Kromidas, L. (2011): *Formulating, Packaging, and Marketing of Natural Cosmetic Products*, published by Wiley & Sons, Canada: 196-200
- [58] American Society for Testing and Materials (2012): Standard test method for determining the activity of incorporated antimicrobial agent(s) in polymeric or hydrophobic materials ASTM E 2180-07 (reapproved 2012), United States, West Conshohocken: 1–4
- [59] Hu, J. (2011): *Adaptive and Functional Polymers, Textiles and Their Applications*, Imperial college press, Singapore: 44–46
- [60] Studer, H. (2005): Impact of silver glass ceramic antimicrobial active ingredient on cold tolerant germs on refrigerator interiors: 1–4
- [61] American Society for Testing and Materials (2010), ASTM E 2149-10: Determining the antimicrobial activity of immobilized antimicrobial agents under dynamic contact conditions, United States, West Conshohocken: 1–4
- [62] Borneff J, Eggers HJ, Grün L, Gundermann KO, Kuwert E, Lammers T, Primavest CA, Rotter M, Schmidt-Lorenz W, Schubert R, Sonntag HG, Spicher G, Teuber M, Thofern E, Weinhold E, Werner HP. Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Richtlinien für die Prüfung und Bewertung chemischer Desinfektionsverfahren, Erster Teilabschnitt (Stand: 1. 1. 1981). *Zentralbl Bakteriell Orig B*, 1981; 172: 534–562

- [63] Desinfektionsmittel-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Prüfung und Bewertung chemischer Desinfektionsverfahren, Stand: 12. 7. 1991. In Prüfung und Bewertung chemischer Desinfektionsverfahren, DGHM (Ed.), 1991, pp. 2–8, mhp-Verlag, Wiesbaden
- [64] Molecular Probes, Product Information, 15.07.2004
- [65] Li P., Poon YF, Li W, Zhu H-Y, Yeap SH, Cao Y, Qi X, Zhou C, Lamrani M, Beuerman RW, Kang ET, Mu Y, Li CM, Chang MW, Leong SSJ and Chan-Park MB (2010): A polycationic antimicrobial and biocompatible hydrogel with microbe membrane suctioning ability. *NATURE MATERIALS*, 10
- [66] Lüdecke C, Jandt KD, Siegismund D, Kujau MJ, Zang E, Rettenmayr M, Bossert J, Roth M (2014): Reproducible biofilm cultivation of chemostat-grown *Escherichia coli* and investigation of bacterial adhesion on biomaterials using a non-constant-depth film fermenter. *PLoS One*. 2014 3;9(1):e84837
- [67] Casillo A, Papa R, Ricciardelli A, Sannino F, Ziaco M, Tilotta M, Selan L, Marino G, Corsaro MM, Tutino ML, Artini M, Parrilli E (2017): Anti-Biofilm Activity of a Long-Chain Fatty Aldehyde from Antarctic *Pseudoalteromonas haloplanktis* TAC125 against *Staphylococcus epidermidis* Biofilm. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Feb 23;7:46g
- [68] Maske TT, van de Sande FH, Arthur RA, Huysmans MCDNJM, Cenci MS (2017): In vitro biofilm models to study dental caries: a systematic review. *Biofouling*. 2017 Sep;33(8):661–675
- [69] Herzlieb W, Köhler KM, Ewald A, Hofmann N, Gbureck U. (2012): Antimicrobial and physicochemical properties of experimental light curing composites with alkali-substituted calcium phosphate fillers. *Dent Mater*. 2012 Jun;28(6):597–603
- [70] Ewald A, Hösel D, Patel S, Grover LM, Barralet JE, Gbureck U. (2011): Silver-doped calcium phosphate cements with antimicrobial activity. *Acta Biomater*. 2011 Nov;7(11):4064–70
- [71] Sebastian Bauer, Kai Gutbrod Josef, Peter Guggenbichler, Patrik Schmuki, Cordt Zollfrank. (2011): Anodic TiO₂ nanotube layers electrochemically filled with MoO₃ and their antimicrobial properties. *Biointerphases* 6 (1)
- [72] EMPFEHLUNG DER KOMMISSION vom 18. Oktober 2011 zur Definition von Nanomaterialien (Text von Bedeutung für den EWR) (2011/696/EU)
- [73] <http://www.nanowerk.com/nanotechnology-news/newsid=44978.php> (zuletzt abgerufen am 06.02.2019)
- [74] Anhang V der Verordnung (EU) Nr. 528/2012
- [75] Verordnung (EU) Nr. 528/2012 § 4 (4)
- [76] Verordnung (EU) Nr. 528/2012 § 19 (1 f)
- [77] Delegierte Verordnung (EU) 2017/698 der Kommission, Annex II, Eintrag #1023
- [78] Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, 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
- [79] ISO/TR 10993-22:2017 Preview. Biological evaluation of medical devices – Part 22: Guidance on nanomaterials
- [80] Empfehlung 2002/98/EG der Kommission vom 18. Oktober 2011 zur Definition von Nanomaterialien (ABI. L 275 vom 20.10.2011, S. 38)
- [81] Anna de Breij et al., The antimicrobial peptide SAAP-148 combats drug-resistant bacteria and biofilms. *Science Translational Medicine*, Vol. 10, Iss 423 (2018)
- [82] L.Z. Zhang, R.L. Gallo, Antimicrobial Peptides, *Current Biology* 26, pp. 1–21, 2016
- [83] H.K. Kang et al., The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review, *Journal of Microbiology*, Vol. 55, No. 1, pp. 1–12, 2017
- [84] M. Mahlapuu et al., Antimicrobial Peptides: An emerging Category of Therapeutic Agents, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Vol. 6, pp. 1–12, 2016
- [85] „Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications“ in *Nature Reviews / Microbiology*, 2013 (11) 371–384
- [86] „Antibacterial properties of nanoparticles“ in *Trends in Biotechnology* 2012, 1–13 (doi: 10.1016/j.tibtech.2012.06.004), 2012

- [87] Guidance on the Determination of Potential Health Effects of Nanomaterials Used in Medical Devices. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks SCENIHR, 2015, http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_045.pdf (zuletzt abgerufen am 06.02.2019)
- [88] Verbundprojekt UMSICHT - Abschätzung der Umweltgefährdung durch Silber-Nanomaterialien: vom Chemischen Partikel bis zum Technischen Produkt (Förderkennzeichen: 03X0091)
- [89] B. Schäfer et al. (2012) State of the art in human risk assessment of silver compounds in consumer products: a conference report on silver and nanosilver held at the BfR in 2012; Arch Toxicol, 87:2249–2262
- [90] Soenena et al. (2011) Cellular toxicity of inorganic nanoparticles: Common aspects and guidelines for improved nanotoxicity evaluation; NANO TODAY, 6, 446-465
- [91] K. Schwirn, D. Völker (2016) Nanomaterialien in der Umwelt – Aktueller Stand der Wissenschaft und Regulierungen zur Chemikaliensicherheit - Empfehlungen des Umweltbundesamtes; <http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/nanomaterialien-in-der-umwelt> (zuletzt abgerufen am 06.02.2019)
- [92] A. Mackevica & S. Hansen (2016) Release of nanomaterials from solid nanocomposites and consumer exposure assessment – a forward-looking review, Nanotoxicology, 10:6, 641–653; DOI: 10.3109/17435390.2015.1132346
- [93] M. Mühling (2009) An investigation into the effects of silver nanoparticles on antibiotic resistance of naturally occurring bacteria in an estuarine sediment, Marine Environmental Research, 68 (5), 278–283; <https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2009.07.001> (zuletzt abgerufen am 06.02.2019)
- [94] K. Schwirn, D. Völker (2017) Scientific Stakeholder Meeting on Nanomaterials in the Environment; <http://www.umweltbundesamt.de/publikationen>, ISSN 2199-6571
- [95] C. Wiegand, A. Voepel A, A. Ewald, M. Remesch, J. Kuever, J. Bauer et al. (2018) Critical physiological factors influencing the outcome of antimicrobial testing according to ISO 22196/JIS Z 2801. PLoS ONE 13(3): e0194339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194339> (zuletzt abgerufen am 06.02.2019)
- [96] S. Buhl, S. Käs, R. Brückner, C. Bulitta (2018) Untersuchung der Wirksamkeit antimikrobieller Oberflächen in der Infektionsprävention. Hygiene&Medizin 43(9), 83–92
- [97] A. Gerhardts, D. Höfer: A new approach for a practical assessment of antimicrobial surfaces base on a stamp assay to quantify transfer routes of pathogens. Tenside. Surf. Det. 55 (2018): 404–409

VDI-Gesellschaft Materials Engineering (GME)

Die VDI-Gesellschaft Materials Engineering vernetzt die mit Werkstoffen befassten Ingenieure aus Industrie und Wissenschaft, um die Diskussion und Bearbeitung aktueller Fragestellungen gezielt zu moderieren und Lösungsmöglichkeiten aufzuzeigen. Dabei behandelt die GME Themen von hohem industriellen und gesellschaftlichen Interesse und liefert damit einen essenziellen Beitrag zur technologischen Weiterentwicklung und zur Steigerung der Wettbewerbsfähigkeit der Industrie.

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 150.000 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 Regelssetzer ist der VDI Partner für die deutsche Wirtschaft und Wissenschaft.

Weitere VDI-Publikationen zum kostenlosen Download

www.vdi.de/publikationen

VDI-Statusreport „Faserverbundwerkstoffe“

VDI Status Report „Industrie 4.0 Service Architecture – Basic concepts for interoperability“

VDI-Statusreport „Anwendungsszenario DDA – Durchgängiges und dynamisches Engineering von Anlagen“

VDI Statusreport „Arbeitswelt Industrie 4.0“

VDI Status Report „Industrie 4.0 Components – Modeling Examples“

VDI-Statusreport „Chancen mit Big Data – Best Practice“

VDI-Statusreport „Chancen mit Big Data – Use Cases“

VDI-Statusreport „Geschäftsmodelle für Industrie 4.0 – Digitale Chancen und Bedrohungen“

VDI-Statusreport „Fortentwicklung des Referenzarchitekturmodells für die Industrie-4.0-Komponente Struktur der Verwaltungsschale“

VDI-Handlungsfelder „Additive Fertigungsverfahren“