

Wund Management

Sonderdruck, März/April 2010

R. Perez, S. C. Davies, K. Kaehn

Wirkung verschiedener Wundspüllösungen auf
MRSA-Biofilme in Wunden im Tiermodell (Schwein)



Wirkung verschiedener Wundspüllösungen auf MRSA-Biofilme in Wunden im Tiermodell (Schwein)

Effect of different wound rinsing solutions on MRSA biofilm in a porcine wound model

R. Perez, S. C. Davies, K. Kaehn*

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund und Fragestellung: Die Rolle von Biofilm in schlecht heilenden Wunden wird zunehmend erkannt und diskutiert. MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) ist ein guter Biofilmproduzent und wird häufig aus chronischen Wunden isoliert. Geeignete Maßnahmen zur Entfernung des Biofilms können die Wundheilung verbessern und zusätzlich die Verbreitung von MRSA eindämmen. Es wurde an einem Wundmodell untersucht, ob mit Hilfe einer einfachen Pflegemaßnahme, der Wundreinigung mittels Spülung, MRSA-Biofilm aus Hautwunden entfernt werden kann.

Ergebnisse: Epidermale Hautwunden auf dem Rücken von Schweinen wurden mit MRSA beimpft und mit Polyurethanfolie abgedeckt, um für 24 Stunden einen Biofilm aufwachsen zu lassen. Die Wunden waren vier Gruppen zugeteilt. In drei Gruppen wurden die Wunden zweimal pro Tag mittels Spülung gereinigt: a) mit einer betain- und polyhexanidhaltigen Wundspüllösung, b) mit Ringer und c) mit steriler Kochsalzlösung. In der Kontrollgruppe unter-

blieb die Spülung der Wunden. Nach 48 bzw. 72 Stunden wurden je vier Wunden pro Gruppe beprobt. Die Mittelwerte der Keimzahlbestimmungen waren nach 48 und 72 Stunden in der Gruppe a) signifikant niedriger ($p < 0,05$) als in den Vergleichsgruppen b) und c). Die Entfernung von MRSA-Biofilm ließ sich nur mit der betain- und polyhexanidhaltige Wundspüllösung nachweisen; die beiden Salzlösungen zeigten keinen vergleichbaren Effekt.

SCHLÜSSELWÖRTER

Schlüsselwörter: Biofilm, Wundmodell am Schwein, Polyhexanid, Betain, Wundspülung

SUMMARY

Background and question: The impact of biofilm for hard to heal wounds is more and more perceived and discussed. MRSA (methicilline resistant *Staphylococcus aureus*) is a competent biofilm producer and often isolated from chronic wounds. Removal of biofilm from wounds can improve healing and additionally contains transmission of MRSA. Using a porcine wound model the effectiveness of a routine wound care procedure – wound cleansing by rinsing – was tested for biofilm removal from skin wounds.

Results: Partial thickness wounds on the back of pigs were spiked with MRSA and covered with polyurethane dressings for 24 hours to allow growths of biofilm. The wounds were then assigned to four groups. In three groups the wounds were cleansed twice a day by rinsing using i) a special wound rinsing solution contain-

ing betaine and polyhexanide, ii) Ringer's solution, and iii) sterile saline. The wounds in the control group were not rinsed. Four wounds from each group were cultured at 48 and 72 hours respectively. Means of MRSA counts at 48 and 72 hours were significantly reduced ($p < 0.05$) in group i) compared to group ii) and iii). Removal of MRSA biofilm was only demonstrated using the betaine and polyhexanide containing wound rinsing solution; both salt solutions failed to reduce MRSA counts.

KEYWORDS

biofilm, porcine wound model, polyhexanide, betaine, wound rinsing

Einleitung

Die Rolle von Biofilmen in chronischen Wunden wurde erst in den letzten Jahren erkannt [1, 2, 3, 4] und die Anzahl von Publikationen und Berichten zu diesem Thema wächst seitdem stetig. Biofilm ist ein Faktor, der die Wundheilung behindert und Biofilm ist – einmal gebildet – nur schwer aus Wunden zu entfernen [5]. *Wenn man die Biofilm-Theorie von chronischen Wunden akzeptiert, erklärt das eine Menge. Es erklärt, warum diese Wunden schlecht heilen. Es erklärt, warum sie wiederkommen. Es erklärt, warum Behandlungen, die Biofilm entfernen, funktionieren* (Garth James, director of medical projects at the Montana State University's Center for Biofilm Engineering in MSU News Service, 19.6.2006).

Roberto Perez,
Stephen C. Davis

Department of Dermatology and Cutaneous Surgery, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, USA
Kurt Kaehn

K2 Hygiene, Aschaffenburg, Germany
E-Mail: k2-hygiene@t-online.de

Die Biofilmbildung beginnt mit der Anheftung einzelner Mikroorganismen auf einer Oberfläche, deren Beschaffenheit physikalisch und chemisch sehr unterschiedlich sein kann. Medizinisch relevante Oberflächen sind z. B. Katheter [6], Implantate [7] oder chronische Wunden [8]. Aus dem Einzelorganismus wächst schnell eine kleine Kolonie, die sich mit einer polymeren extrazellulären Substanz umgibt und zu einem Biofilm ausdifferenziert [9]. In einem Biofilm kann die Resistenz gegenüber Antibiotika im Vergleich zu Einzelorganismen bis 1.000-fach erhöht sein [10, 11, 12] und körpereigene Abwehrzellen werden durch toxische Substanzen der Biofilm-Keime abgetötet [13, 14].

Chronische Wunden haben nur dann eine Chance zu heilen, wenn die Primärerkrankung, z. B. Diabetes oder venöse Insuffizienz, therapiert und eine ausreichende Blut- und damit Nähr- sowie Sauerstoffversorgung sichergestellt ist. Jedoch heilen Wunden nicht immer, wenn diese Faktoren berücksichtigt werden. In diesen Fällen kann die Epithelisierung gestört sein. So wurden am Rand chronischer Wunden von Diabetes Patienten aktive Keratinozyten nachgewiesen (Expression des Proliferationsmarkers Ki 67 und von Keratin 16), die sich aber nicht weiter zu Epithelzellen differenzierten (keine Expression der typischen Differenzierungsmarker Keratin K 2 und K 10), um in das Wundbett einzuwandern und die Wundoberfläche zu schließen [15]. Interessanterweise konnte etwa gleichzeitig an Zellkulturen gezeigt werden, dass Lipopolysaccharide (LPS) aus *Pseudomonas aeruginosa* und *Escherichia coli* spezifisch die Migration von menschlichen Keratinozyten hemmen [16].

Diese in-vitro Beobachtung liefert eine mögliche Erklärung für die vielfach belegte und unstrittige Tatsache, dass bakteriell kontaminierte Wunden schlecht heilen. Wenn Zelltrümmer von Bakterien die Migration von Keratinozyten hemmen und sich dadurch die Epithelisierung der Wunde verzögert, dann hat dies auch große Bedeutung für die tägliche Praxis der Wundversorgung: es unterstreicht die Wichtigkeit einer sorgfältigen Dekontamination der

Wunde für den Heilungsverlauf. Unter dem Aspekt der Dekontamination hat die Wundreinigung zum Ziel, Biofilme aus der Wunde zu entfernen und anschließend die Dichte der Bakterien soweit zu reduzieren, dass die kritische Schwelle für eine erneute Ausbildung von Biofilm nicht erreicht wird. Biofilme setzen nicht nur kontinuierlich Bakterien frei, die die Heilung behindern, sondern sie blockieren auch direkt das Areal in das aktive Keratinozyten vom Wundrand aus einwandern.

In der vorliegenden tierexperimentellen Studie an einem Standardwundmodell [17] wurde untersucht, wie effektiv Lösungen, die vielfach zur Wundspülung eingesetzt werden, künstlich erzeugte Biofilme aus Hautwunden entfernen. Die Entscheidung für einen Biofilm von MRSA fiel aufgrund der weltweit wachsenden Zahl von Wundinfektionen mit Methicillin resistenten *Staphylococcus aureus*.

Material und Methoden

Regulatorische Voraussetzungen

Die Untersuchung wurde an der Miller School of Medicine der University of Miami durchgeführt und durch das Animal Use Committee der Universität genehmigt. Alle Arbeiten erfolgten gemäß den Arbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures, SOPs) und Laborstandards (Good Laboratory Practices, GLP) des Department of Dermatology & Cutaneous Surgery.

Versuchstiere

Für die Untersuchung wurden drei junge (25–30 kg), weibliche und Pathogen freie Schweine eingesetzt. Die Tiere wurden zwei Wochen vor Beginn des Experiments angeliefert und bei freier Futter- und Wasseraufnahme unter künstlichem Licht (12 h Rhythmus) und $20 \pm 1^\circ\text{C}$ im Stall gehalten.

Um Empfindungen wie Unbehagen oder leichten Schmerz während des gesamten Untersuchungszeitraumes auszuschalten, wurde transdermal das synthetische Opioid Fentanyl (25 µg/h) verabreicht (Durogesic® System).

Hautwunden

Vor Setzung der epidermalen Hautwunden wurden die Schweine mit dem schnell wirkenden Telazol® (Tiletamin HCl plus Zolazepam) (1,4 mg/kg KG) in Kombination mit Xylazin (2 mg/kg KG) und Atropin (0,05 mg/kg KG i.m.) anästhetisiert; während der Behandlung wurde die Narkose mit Isofluran aufrechterhalten.

Der Rücken der Schweine wurde rasiert und mit Seife (Neutrogena®) und sterilem Wasser gereinigt und anschließend mit steriler Gaze abgetrocknet. Jedem Tier wurden mit einem speziellen Elektrokeratom 32 Hautwunden in je zwei Reihen links und rechts der Wirbelsäule gesetzt (Länge × Breite × Tiefe = $10 \times 7 \times 0,3$ mm) (Abb. 1).

MRSA-Inokulum

Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* ATCC 33593 (MRSA) wurden von einer Suspensionslösung auf Selektivagar (oxacillin resistance selective media) ausgebracht und die Platten über Nacht bei 37°C bebrütet. Die Kolonien einer Platte wurden in 5 ml Kochsalzlösung abgeschwemmt und suspendiert. Die Suspension wurde anschließend durch Verdünnung mit 0,9 %-iger Kochsalzlösung auf 10^6 BE/

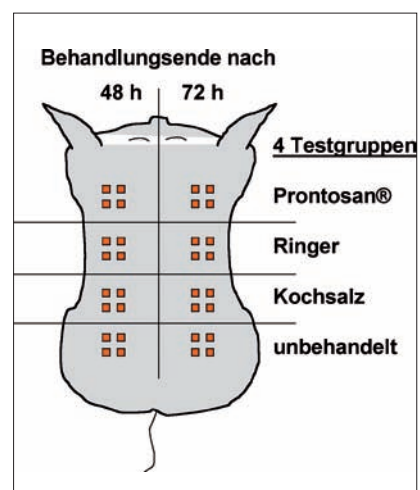


Abbildung 1
Hautwunden, Testgruppen und zeitlicher Ablauf der Wundbehandlung: Inokulation mit MRSA zum Zeitpunkt $t = 0$; Biofilm-Wachstum für 24 h unter Folienabdeckung; Wundspülung zweimal täglich; Untersuchung des Biofilmes nach 48 und 72 Stunden.

Tabelle 1

MRSA-Keimzahlen und statistischer Vergleich der MRSA-Keimzahlen in der Prontosan®-Gruppe mit den MRSA-Keimzahlen in den anderen Studiengruppen. Vergleich der Mittelwerte mit dem Tukey's Honestly Significant Difference Test.

Behandlungsgruppe	KBE (x 10 ³) Mittelwerte		p-Werte Prontosan® versus	
	nach 48 h	nach 72 h	nach 48 h	nach 72 h
Prontosan®	0,110 ± 0,015	0,0425 ± 0,0003	–	–
Ringer-Lösung	1,20 ± 0,22	1,06 ± 0,33	0,33	< 0,0003
Kochsalz-Lösung	1,07 ± 0,18	1,55 ± 0,08	0,0013	< 0,0001
unbehandelte Kontrolle	1,59 ± 0,168	1,41 ± 0,23	< 0,0002	< 0,0001

ml eingestellt. Aliquots von 25 µl (25.000 Koloniebildende Einheiten – KBE) wurden in das Zentrum jeder Wunde pipettiert und in der Wunde mit einem sterilen Teflonspatel 10 s lang verteilt. Nach weiteren 3 min wurde jede Wunde einzeln mit einer keimarmen Polyurethanfolie abgedeckt. Zur Kontrolle der Vitalität des MRSA-Inokulums wurden Aliquots der verdünnten MRSA-Suspension ausgeplattiert, 24 h bei 37 °C inkubiert und ausgezählt.

Wundspülung

Um das Wachstum eines MRSA-Biofilms zu ermöglichen, blieben die Wunden in den ersten 24 Stunden mit der Polyurethanfolie abgedeckt. Danach erfolgte zweimal täglich eine Spülung mit 2 × 10 ml Wundspüllösung aus einer 10 ml Spritze ohne Kanüle. Die benachbarten Wunden wurden jeweils mit sterilen Metallkappen abgedeckt, um einen versehentlichen Kontakt mit der Spüllösung zu verhindern. Nach der Spülung wurde der Wundrand mit ste-

riler Gaze getrocknet und die Wunde wieder mit Polyurethanfolie abgedeckt. Zur Erhöhung der Reproduzierbarkeit wurden alle Spülungen von einer bestimmten Person vorgenommen.

In den Kontrollgruppen erfolgte der Ersatz der Wundabdeckung nach 48 und 72 Stunden; die Wunden wurden jedoch nicht gespült.

Für die Wundspülung wurden die folgenden sterilen Lösungen (Hersteller jeweils B.Braun Melsungen AG) eingesetzt:

- Physiologische Kochsalzlösung (0,9 % NaCl)
- Ringer Lösung (8,60 g Natriumchlorid, 0,30 g Kaliumchlorid und 0,33 g Calciumchlorid pro Liter)
- Prontosan® Wundspüllösung mit 0,1 % Betain (ein Tensid) und 0,1 % Polyhexanid

Biofilmernte und Auswertung

Nach 2 bzw. 3 Tagen (entsprechend 2 bzw. 4 Spülgängen) wurde aus den Wunden Biofilm isoliert und mikrobiologisch untersucht. Dazu wurde ein

steriler Stahlzylinder (innerer Durchmesser 22 mm) auf die Wunde gesetzt und 1 ml „Erntelösung“ (5 % Tween 80 (v/v), 2 % Lecithin (w/w), 0,05 % Natriumoleat (w/w), 0,05 % Natriumthiosulfat (w/w) 0,01 % Pepton und 0,01 % Trypton (w/w)) einpipettiert. Anschließend wurde die Wundoberfläche mit einem sterilen Teflonspatel für 30 s „abgeschrubbt“. Die „Erntelösung“ wurde vorsichtig mit einer Pipette von der Wundoberfläche abgesaugt und schrittweise verdünnt. Aus jeder Verdünnungsstufe wurden 50 µl Aliquots auf rotierende Platten (Spiral Planter System) mit Selektivagar ausgebracht. Nach Bebrütung der Agarplatten für 24 h bei 37 °C wurden die Keimkolonien ausgezählt und der Parameter KBE/ml berechnet und in die logarithmische Schreibweise umgeformt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem ANOVA Statistikprogramm von analyze-it®, Version 2.03..

Ergebnisse

Die Keimkonzentration der mit Prontosan® Wundspüllösung gespülten Wundgruppe war nach 48 Stunden bei allen Tieren im Vergleich mit den anderen Wundgruppen signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5 %, Tab. 1) niedriger (Abb. 2). In den Wundgruppen, die mit Salzlösungen (Ringer oder Kochsalz) gespült wurden, war die Keimkonzentration (KBE/ml) nach 48 Stunden im Vergleich zu den Startwerten stark erhöht und vergleichbar der Keimkonzentration in der unbehandelten Kontrollgruppe (Abb. 2). Die MRSA-Vermehrung war bei den drei Versuchstieren individuell unterschiedlich. Ein Vergleich von Tier 3, Tier 2 und Tier 1 zeigt im relativen Vergleich ein Verhältnis der gemessenen MRSA-Konzentrationen von 1:2:4.

Die MRSA-Konzentrationen in den Hautwunden der drei Versuchstiere sind in Abb. 2 und Abb. 3 dargestellt. Im Vergleich zum Ausgangswert zeigte nur die Prontosan®-Gruppe nach 48 und 72 Stunden keinen Anstieg der MRSA-Konzentration. Die MRSA-Konzentration in der Prontosan®-Gruppe war nach 48 Stunden mit einer Irr-

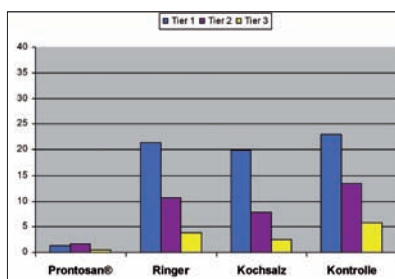


Abbildung 2
MRSA-Konzentration in den Erntelösungen 48 Stunden nach Beimpfung der Wunden mit 25.000 MRSA.

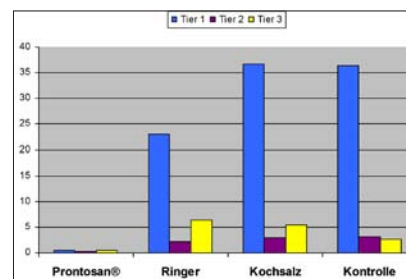


Abbildung 3
MRSA-Konzentration in den Erntelösungen 72 Stunden nach Beimpfung der Wunden mit 25.000 MRSA.

tumswahrscheinlichkeit von kleiner 5 % ($p \leq 0,05$) und nach 72 Stunden mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 0,1 % ($p \leq 0,001$) signifikant niedriger als in den anderen Studiengruppen (Tab. 1).

Diskussion

Das Antibiotikum Methicillin war etwa ab 1960 verfügbar und wurde gegen Penicillin-resistente *Staphylococcus aureus* eingesetzt. Zur damaligen Zeit zeigten bereits erste Stämme Multiresistenzen (Penicillin plus Streptomycin /Erythromycin/Tetrazyklin). Es dauerte nach der klinischen Einführung von Methicillin nur wenige Jahre, bis die ersten Methicillin-resistenten Isolate identifiziert wurden [18]. Seitdem haben sich Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) Stämme weltweit verbreitet [19]. In der Regel sind MRSA auch unempfindlich gegenüber anderen β -Laktam-Antibiotika, so dass das Akronym auch in der Bedeutung „multiresistenter *Staphylococcus aureus*“ gebraucht wird.

Die Prävalenzraten von MRSA in den Industrieländern sind sehr unterschiedlich. Sie reichen von ≤ 1 % (Schweden, Finnland, Dänemark, Niederlande) bis ≥ 40 % (USA, Griechenland, Irland, Großbritannien, Italien). Deutschland liegt mit 20–25 % im Mittelfeld. Einheitliche Eradikationsstrategien in den verschiedenen Ländern existieren nicht und die Fragen nach der optimalen Sanierungsdauer und der Dauer der mikrobiologischen Nachkontrollen sind offen [20]. Auch innerhalb Deutschlands wird die MRSA-Richtlinie der KRINKO (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention) nicht einheitlich umgesetzt [21].

Die aus der hohen Prävalenz resultierenden MRSA-Fälle stationärer Patienten werden in Deutschland auf Basis freiwilliger Teilnahme vom Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) mit dem Modul MRSA-KISS erfasst. In den Jahren von 2004 bis 2008 stiegen die MRSA-Fälle pro 1.000 Patiententage kontinuierlich von 0,63 auf

1,03 an. US-amerikanische Studien haben nachgewiesen, dass Infektionen mit MRSA zu vermehrten Todesfällen und zu höheren Kosten im Gesundheitswesen führen [22]. In Deutschland fehlen bislang den US-amerikanischen Studien vergleichbare Untersuchungen, doch hat auch hier die Eindämmung des MRSA Infektionsrisikos große gesundheitspolitische Bedeutung. Systematische Erhebungen am Universitätsklinikum Essen haben ergeben, dass sich in 70,8 % der chronischen Wunden *Staphylococcus aureus* nachweisen lassen, in 21,5 % der Wunden MRSA [23]. Die Durchführung von Sanierungsmaßnahmen bei MRSA-Trägern ist immer eine Einzelfallentscheidung aufgrund einer Risikoabschätzung. Bei Wundinfektionen mit MRSA ist das Risiko einer Streuung jedoch hoch und es sollte daher immer eine lokale Sanierung angestrebt werden [23, 24].

Die Wundreinigung wird bei der Wundversorgung durch die Pflege routinemäßige mittels Spülung durchgeführt. Als Spüllösungen werden in der Praxis sterile Salzlösungen oder spezielle Wundspüllösungen eingesetzt; der Einsatz von ungefiltertem Leitungswasser ist nach den Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes (RKI) „Infektionsprävention in Heimen“ obsolet [25]. Daher war unsere Fragestellung, ob Spüllösungen geeignet sind, die MRSA-Sanierung von Wunden zu unterstützen. In der vorliegenden Studie wurden dazu Kochsalzlösung, Ringer-Lösung und Prontosan® Wundspüllösung untereinander und gegen eine Kontrollgruppe ohne Wundspülung verglichen.

Das Risiko einer ungewollten Kontamination der Wunden mit Fremdkeimen wurde durch verschiedene Maßnahmen während der Behandlung minimiert. Vor Setzung der Wunden wurde die Haut rasiert, mit Seife gewaschen, mit sterilem Wasser gespült und mit steriler Gaze getrocknet. Die Wundränder wurden nach jeder Manipulation mit steriler Gaze trocken getupft und mit keimarmer Folie großflächig abgedeckt. Vor jeder Manipulation wurden die Wundabdeckungen auf Unversehrtheit kontrolliert. Die Ställe wurden

täglich gereinigt und desinfizierend behandelt.

Alle Wunden wurden zu Beginn des Experiments mit MRSA beimpft und für 24 Stunden abgedeckt. In dieser Zeit vermehren sich die Bakterien und bilden einen Biofilm [2, 26]. Das weitere Wachstum des Biofilms konnte durch Spülung mit Salzlösungen (Kochsalz oder Ringer) nicht verhindert oder beeinträchtigt werden; im Vergleich mit den unbehandelten Wundgruppen war die Keimvermehrung nicht reduziert. Dieser Befund zeigt, dass Salzlösungen nicht in der Lage sind, in Wunden anhaftende Bakterien ausreichend abzulösen und aus der Wunde zu entfernen.

Dagegen wurde die Keimzahl in den Wunden signifikant reduziert, wenn mit einer speziellen Wundspüllösung gespült wurde, die ein Betain-Tensid und Polyhexanid enthält. Zwei Effekte können dabei eine Rolle spielen. Erstens hat das Betain-Tensid einen Wascheffekt, es solubilisiert in Wasser sonst nicht lösliche Substrate und schwimmt sie aus der Wunde aus [27]. Zweitens hat das Polyhexanid einen remanenten antimikrobiellen Effekt [28] und tötet auch Keime ab, die in der Wunde verbleiben. Diese Effekte wirken synergistisch und erklären die signifikante Reduktion der Keimlast in der vorliegenden Studie.

Es ist nicht anzunehmen, dass die antiseptische Eigenschaft von Polyhexanid ausschlaggebend für die Keimreduktion in den Wunden war. Der Wirkungseintritt von Polyhexanid ist langsam (erregerabhängig 5 bis 20 min) [29] und die Spülung mit 10 ml Wundspüllösung erfolgte innerhalb von einer Minute. Nach jedem Spülvorgang wurden die Wundränder mit steriler Gaze trocken getupft, wobei wegen des zusammenhängenden Flüssigkeitsfilms auch Reste der Wundspüllösung aus der Wunde aufgesaugt wurden. In den Wunden konnten so nur geringe Mengen an Polyhexanid verbleiben. Es ist weiter nicht anzunehmen, daß nach dem Spülvorgang relevante Keimmenge in den Wunden zurückgeblieben sind, da die Keimzahl im Verlauf der Behandlung deutlich reduziert wurde. Dieser Rückgang wäre nur dann der

remanenten Wirkung von Polyhexanid zuzurechnen, wenn - was gerade ausgeschlossen wurde - relevante Mengen an Polyhexanid in den Wunden zurückgeblieben wären. Die beim Absterben der Bakterien freigesetzten Zelltrümmer hätten dann auch eine mehr oder weniger starke Immunantwort (Entzündungszeichen) in der Wunde erwarten lassen [30]. An den mit Prontosan® behandelten Wunden wurden jedoch keine Entzündungszeichen beobachtet. Eine widerspruchsfreie Erklärung ergibt sich nur, wenn die solubilisierende Wirkung des Betain-Tensids auf den MRSA-Biofilm als Hauptwirkung angenommen wird. Mit der Ablösung des Biofilms wird auch die Masse der Bakterien aus der Wunde gespült und die wenigen verbleibenden Keime lösen bei ihrer Zerstörung durch das an der Zellmembran haftende Polyhexanid keine sichtbaren Entzündungsreaktionen mehr aus.

Fazit

MRSA und MRSA-Biofilme lassen sich durch die routinemäßige Spülung beim Verbandwechsel wirksam mit Prontosan® Wundspüllösung aus der Wunde entfernen. Da kein spezielles auf die Eradikation von MRSA ausgerichtetes Vorgehen notwendig ist, kann die Verwendung der Betain-haltigen Wundspüllösung einen Beitrag zur Eindämmung der weiteren Streuung von MRSA leisten.

Erklärung zum Interessenkonflikt:

Die Studie wurde von B.Braun Medical AG, Sempach (Schweiz) unterstützt.

Literatur

- COSTERTON JW, STEWART PS, GREENBERG EP: Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284: 1318–1322.
- SERRALTA VW, HARRISON-BELESTRA C, CAZZANIGA AL, DAVIS SC, MERTZ PM: Lifestyles of bacteria in wounds: presence of biofilms? *Wounds* 2001; 13: 29–34.
- JAMES GA, SWOGGER E, WOLCOTT R, DELANCEY PULCINI E, SECOR P, SESTRICH J, COSTERTON JW, STEWART PS: Biofilms in chronic wounds. *Wound Rep Reg* 2007; 16: 37–44.
- SCHWARZKOPF A: „Innenleben“ – Der Biofilm aus Sicht eines Bakteriums. *Wundmanagement* 2010; 1: 23–24.
- BJARNSHOLT T, KIRKETERP-MØLLER K, JENSEN PØ, MADSEN KG, PHIPPS R, KROGFELT K, HØIBY N, GIVSKOV M: Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Rep Reg* 2007; 16: 2–10.
- GLÜCK T, LINDE HJ, LEHN N, SCHÖLMERICH J: Infektionen von zentralen Venenkathetern – Diagnose ohne Entfernung des Katheters? *Intensivmed* 2000; 37: 525–528.
- PRESTERL E: Implantatinfektionen. *Chemother J* 2009; 18: 56–60.
- EDWARDS R, HARDING KG: Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 91–96.
- WHITELEY M, LEE KM, GREENBERG EP: Identification of genes controlling by quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13904–13909.
- MAH TF, O'TOOLE GA: Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol* 2001; 9: 34–39.
- DAVIES D: Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 114–122.
- FUX CA, COSTERTON JW, STEWART PS, STODLEY P: Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol* 2005; 13: 34–40.
- MAHENTHIRALINGAM E, CAMPBELL ME, SPEERT DP: Nonmotility and phagocytotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from chronically colonized patients with cystic fibrosis. *Infect Immunol* 1994; 62: 596–605.
- JENSEN PØ, BJARNSHOLT T, RASMUSSEN TB, CALUM H, MOSER C, PRESSLER T, GIVSKOV M, HØIBY N: Rapid necrotic killing of PMNs is caused by quorum sensing controlled production of rhamnolipid by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology* 2006; 3: 225–231.
- USUI ML, MANSBRIDGE JN, CARTER WG, FUJITA M, OLERUD JE: Keratinocyte migration, proliferation, and differentiation in chronic ulcers from patients with diabetes and normal wounds. *J Histochem Cytochem* 2008; 56: 687–696.
- LORYMAN C, MANSBRIDGE J: Inhibition of keratinocyte migration by lipopolysaccharide. *Wound Rep Reg* 2007; 16: 45–51.
- SULLIVAN T, DAVIS SC, CAZZANIGA AL, MERTZ PM: A new model for studying re-epithelialization of partial-thickness wounds in hypoxic skin. *Wounds* 2001; 13(1): 24–28.
- JEVONS MP, COE AW, PARKER MT: Methicillin-resistance in staphylococci. *Lancet* 1963; 7287: 904–907.
- GRUNDMANN H, AIRES-DE-SOUSA M, BOYCE J, TIEMERSMA E: Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 2006; 9538: 874–885.
- WISCHNEWSKI N, MIELKE M: Übersicht über aktuelle Eradikationsstrategien bei Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) aus verschiedenen Ländern. *WundManagement* 2007; 6: 243–248.
- KAPPSTEIN I: Empfehlungen der „Richtlinie“ – Was mache ich anders? Teil 3. *Krankenhaushygiene up2date* 2009; 4: 125–137.
- COSGROVE SE, QI Y, KAYE KS, HARBARTH S, KARCHMER AW, CARMELI Y: The impact of methicilline resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcome: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 166–174.
- GRAUE N: MRSA in chronischen Wunden – was gilt es zu beachten? *WundManagement* 2008; 4–7.
- SCHWARZKOPF A: MRSA im Wundabstrich – Zwei Fälle und das Management aus hygienischer Sicht. *WundManagement* 2007; 1: 11–14.
- BUNDESGESUNDHEITSL-BL-GESUNDHEITSFORSCH-GESUNDHEITSSCHUTZ: 2005; 48: 1061–1080.
- DAVIS SC, RICOTTI C, CAZZANIGA A, WELSH E, EAGLSTEIN WH, MERTZ PM: Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. *Wound Rep Reg* 2007; 16: 23–29.
- KAEHN K: An in-vitro model for comparing the efficiency of wound rinsing solutions. *J Wound Care* 2009; 18: 229–236.
- KRAMER A: Stellenwert der Infektionsprophylaxe und -therapie mit lokalen Antinfektiva. In: Kramer A, Wendt M, Werner HP (eds) *Möglichkeiten und Perspektiven der klinischen Antiseptik*. Wiesbaden, mhp-Verlag GmbH; 1995: 15–25.
- WERNER HP, KRAMER A: Mikrobiologische Anforderungen an lokale Antinfektiva unter spezieller Berücksichtigung der antiinfektiven Wundbehandlung. In: Kramer A, Wendt M, Werner HP (eds) *Möglichkeiten und Perspektiven der klinischen Antiseptik*. Wiesbaden, mhp-Verlag GmbH; 1995: 26–30.
- MUSTOE T: Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis of their pathogenesis and implications for therapy. *Am J Surgery* 2004; 187: 65S–70S.



Befreit von Wunden. B. Braun WoundCare.

Die Behandlung chronischer Wunden erfordert ein perfekt abgestimmtes System wirkungsvoller Komponenten. B. Braun bietet als einziger Hersteller ein Versorgungskonzept, bestehend aus Wundspülung, Wundgel und Wundauflagen.

- Effiziente Wundreinigung mit Prontosan® Wundspüllösung und Prontosan® Wound Gel, steril und gebrauchsfertig
- Prontosan® Inhaltsstoff Polyhexanid ist lt. Konsensusempfehlung Mittel der 1. Wahl
- Die Kombination der Prontosan® Inhaltsstoffe führt zu einer signifikanten Verkürzung der Abheildauer
- Die Verträglichkeit aller Askina® Verbandstoffe mit Prontosan® ist geprüft

Sprechen Sie mit uns über die Versorgung chronischer Wunden ... und alles, was dazu gehört.

Hotline: 0 56 61 71-62 63.



B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

B. Braun Melsungen AG | OPM | 34209 Melsungen | Deutschland
Tel (0 56 61) 71-33 99 | www.bbraun.de | www.wundheilung.bbraun.de

mhp mhp-Verlag GmbH
D-65183 Wiesbaden

Alle Rechte, insbesondere die des Nachdrucks
- auch auszugsweise - vorbehalten.
Fotomechanische Wiedergabe nur mit
ausdrücklicher Genehmigung durch den
mhp-Verlag GmbH, Wiesbaden.
Druck: Druckerei Chmielorz GmbH, Wiesbaden