

# Antiinfektiöse Implantatbeschichtungen im klinischen Gebrauch

Wer kennt sie nicht, die Patienten, die nach mehrfachen septischen Revisionen mit einer Fistel am Knie oder an der Hüfte wieder in der Ambulanztür stehen. Sämtliche chirurgischen und antimikrobiellen Möglichkeiten wurden bereits angewandt und notwendige Resektionen am Knochen machen eine primäre Arthrodesis am Knie oder eine Girdlestone-Situation an der Hüfte unmöglich. Oft ist die Amputation die Ultima Ratio. Für den Patienten eine oft schwer zu akzeptierende Lösung, für den Arzt ein unangenehmer Therapievorschlag.

Zu den meist bereits angewandten chirurgischen und antimikrobiellen Therapien käme nach Ausheilung der Infektion, mit einem Antibiotikazementspacer als Zwischenlösung, als Limb-salvage-Versuch die Implantation einer antimikrobiell beschichteten Prothese infrage. Galvanisch silberbeschichtete Implantate stehen für den extraossären Bereich mit guter Wirksamkeit ohne toxische Nebenwirkungen bereits als CE-zertifiziertes Produkt zur Verfügung.<sup>1,2</sup> Die galvanische Silberbeschichtung ist für eine intraossäre Beschichtung nicht geeignet, da die vorliegende Konzentration von Silber Osteoblasten hemmt. Somit ist die Verwendung dieser Prothesen zurzeit limitiert auf Resektionsprothesen im knochenfreien Intervall.

Eine lokale Argyrose (Abb. 1) nach Implantation von silberbeschichteten Implantaten ist ein Hinweis auf eine vorangegangene Infektion mit Erniedrigung des pH-Wertes und konsekutiver Freisetzung von Silber. In mehreren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass keine systemische Toxizität wie Leukopenie, Hepatotoxizität, Nephrotoxizität oder Neurotoxizität vorlag.<sup>1,2,3</sup> Trotz der antimikrobiellen Wirkung von Silber ist die Rezidivfreiheit natürlich nicht zu 100% gewährleistet. Der



**Abb. 1:** Lokal begrenzte dermale Argyrose nach Implantation einer silberbeschichteten Tumorprothese

zu erzielende Effekt muss auch gegen die zusätzlich anfallenden Kosten der silberbeschichteten Prothesen, die bei den meisten Anbietern deutlich höher als die von den unbeschichteten Resektionsprothesen liegen, abgewogen werden.

## Historie der Silberbeschichtung

Aber wie entstand die Idee zu Silberbeschichtungen? Die Historie von Silber in der Verwendung als antimikrobielle Substanz begann im 19. Jahrhundert, als der Schweizer Botaniker Carl Wilhelm von Nägeli eine schädigende Wirkung von Metallkationen auf lebende Zellen mit dem Begriff Oligodynamie beschrieb. Neben Quecksilber zeigte Silber die größte schädigende Wirkung gegen Bakterien, Viren und Pilze.



J. Holinka, Wien



R. Windhager, Wien

## Antimikrobieller Wirkmechanismus

Die antimikrobielle Wirkung von Silber entsteht aufgrund der Freisetzung von positiv geladenen Silberionen ( $Ag^+$ ) durch Oxidation bei Kontakt mit Feuchtigkeit. Die Silberionen binden an Proteine der Zellwände und stören dadurch wichtige Funktionen in der Zelle. Sie können aber auch in Verbindung mit der DNA oder RNA die Zellteilung verhindern und so zum Zelltod führen.

## Einsatzgebiete

Silberbeschichtete Resektionsprothesen sind derzeit die einzigen im Handel befindlichen antimikrobiellen Prothesenbeschichtungen. Es handelt sich um anorganische Beschichtungen mit geringer Resistenzentwicklung, deshalb werden sie an manchen Kliniken nach Tumorresektionen mit erhöhter Infektionsgefahr auch zur Primärimplantation als Infektionsprophylaxe eingesetzt.<sup>1</sup>

Bei der Anwendung von silberbeschichteten Prothesen ist darauf zu achten, das Operationsgebiet nicht mit jodhaltigen Lösungen zu spülen, da Jod Silberionen zu Silberjodid binden und damit deren zelltoxische Wirkung

aufheben kann. Ähnlich wird die Wirkung bei Ausbildung von lokalen Hämatomen beeinträchtigt, da hier die Silberionen durch Proteine gebunden und deaktiviert werden.

Die Implantation einer silberbeschichteten Prothese soll außerdem nicht zur Abheilung in eine bestehende lokale Infektion implantiert werden, da das saure Milieu in der infizierten Wunde wie durch einen Batterieeffekt den Abbau der Beschichtung beschleunigt.

Wichtig für den bakteriziden Effekt von Silber sind hohe lokale Wirkspiegel bis über 1.000ppb (parts per billion) und geringe Serumspiegel. Nach Studienlage zeigen Wirkspiegel bis zu 1.200ppb keinen zytotoxischen Effekt auf das Fibroblastenwachstum<sup>4</sup> und auch bei lokalen Spiegeln bis 1.600ppb wurde ein unauffälliger klinischer Verlauf mit Serumspiegeln zwischen 50 und 60ppb weit von einem systemisch toxischen Bereich von 300ppb entfernt gemessen.<sup>2</sup> In einer weiteren Studie konnte das Auftreten einer Argyrose weder mit erhöhten Silberspiegeln in Drainflüssigkeit, Wundserom oder Blut noch mit der Länge der Prothese in Verbindung gebracht werden, ebenso war kein Zusammenhang mit einer systemischen Nephro-, Hepato- oder Neurotoxizität zu erkennen.<sup>3</sup>

Abgesehen von den möglichen Nebenwirkungen hat sich mit silberbeschichteten Prothesen jedoch bereits in mehreren Studien eine deutlich geringere Infektionsrate bzw. Rezidivrate eines Infektes gezeigt.<sup>1, 5</sup>

### Art der Silberbeschichtungen

Silberbeschichtung ist nicht gleich Silberbeschichtung. Von den Prothesenfirmen Implantcast®, Stanmore® und Link® werden Silberbeschichtungen angeboten. Die ersten zwei Anbieter haben silberbeschichtete Resektionsprothesen in ihrem Standardrepertoire. So beschreibt die Firma Stanmore das Silberbeschichtungsverfahren ihrer Prothesen, genannt Agluna®, das von der Firma Accentus Medical (<http://www.accentus-medical.com/products-agluna.asp>)

durchgeführt wird, eigentlich als Oberflächenmodifikation und nicht als Beschichtung. Bei dieser Anodisationsmethode werden positiv geladene Silberionen sozusagen direkt in die Titanoberfläche eingeschossen und bilden dabei 5µm kleine Krater, in denen das Silber an der Oberfläche der Prothese integriert wird (Abb. 2). Durch die Agluna-Oberflächenbehandlung erhält die Prothese einen violetten Schimmer und gemäß den Ergebnissen der Labortests eine erhöhte Widerstandsfähigkeit. Die Prothese gibt dann ähnlich dem Batterieeffekt über mehrere Monate ständig Silber in geringer Dosierung an die Umgebung ab, bis wieder eine reine Titanprothese vorliegt. Durch die laufende Abgabe von Silber können Bakterien in der Umgebung der Prothese eliminiert werden. Durch das Silber werden ebenso die Bakterienadhäsion und Biofilmbildung auf den Prothesenoberflächen unterbunden. Die Konzentration des eingepprägten Silbers wird als so niedrig angegeben, dass toxikologische Nebenwirkungen ausgeschlossen sind.

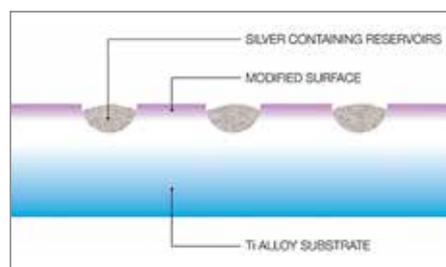


Abb. 2: Mit positiv geladenen Silberionen modifizierte Titanoberfläche der Firma Stanmore® (Quelle: <http://www.accentus-medical.com/products-agluna.asp>)

Das Silberbeschichtungsverfahren für die MUTARS®-Resektionsprothesen der Firma Implantcast unterscheidet sich von anderen Silberbeschichtungen durch die zuvor aufgetragene Goldschicht. Die Dicke der Schicht beträgt 0,2µm, mit einer Schwankungsbreite von +/- 20%. Das Auftragen des Edelmetalls Gold (Au) erfolgt, da eine galvanische Silberbeschichtung auf Titan nicht anhaften würde und man dafür eine elektrisch gut leitende Oberfläche benötigt. Eine reine Silberbeschichtung hätte zur Folge, dass sich das unedlere

Titan anstatt des Silbers in Lösung begeben würde. Bei Umkehrung in der elektrochemischen Reihe erfolgt hier die Freisetzung von Silber, wie es intendiert ist. Erst bei völligem Aufbrauchen der Silberschicht kommt es gegebenenfalls zum Freiwerden von Titanionen. Als Verfahren zur Goldbeschichtung wird die Sputterdeposition genutzt. Hierbei handelt es sich um eine hochvakuumbasierte Beschichtungstechnik, bei der Atome aus einem Festkörper (Target) durch Beschuss mit energiereichen Ionen gelöst werden, in die Gasphase übergehen und dann auf dem zu beschichtenden Gegenstand kondensieren. Hierzu befinden sich das Target (hier: Goldtarget aus Au 99,79 Gew.-% und Co 0,2 Gew.-%) und das Substrat (hier: Titanprothese) in einem Vakuumbehälter. Target und Substrat fungieren als Kathode und Anode. Wird unter dem Target noch ein Magnet angebracht, spricht man auch von Magnetronzerstäubung. Zwischen Kathode und Anode wird eine Gleichspannung erzeugt. In das Vakuum eingebrachte positive Argonionen schlagen aus dem Target Atome heraus, die dann zum Substrat wandern und dort kondensieren. Durch die Sputterdeposition kann eine sehr reine, dünne und feste Beschichtung erreicht werden. Die eigentliche Implantatbeschichtung aus Silber wird mittels Galvanisierung/Galvanotechnik aufgebracht. Bei der Galvanotechnik befindet sich das aufzutragende Metall (hier: Silber) mit dem zu beschichtenden Gegenstand (hier: Prothese) in einem Elektrolysebad. Das Silber befindet sich an der Anode (Pluspol), die Prothese an der Kathode (Minuspol). Es wird Strom durch das elektrolytische Bad geleitet, welcher Metallionen von der Verbrauchselektrode (= Anode) löst. Diese legen sich durch Reduktion auf die Prothese an der Kathode ab. Die Schichtdicke des aufzutragenden Metalls kann durch die Stromstärke und den Aufenthalt im Elektrolysebad bestimmt werden. Die Silberschicht auf den verwendeten Implantaten beträgt 15µm (Abweichung +/-5µm). Der Reinheitsgrad beträgt 99,7%.

**Fazit**

Im Gegensatz zur Agluna-Beschichtung der Firma Stanmore bleibt die Silberoberfläche des MUTARS-Systems der Firma Implantcast stabil, erst im Falle einer Infektion mit sinkendem lokalem pH-Wert geht Silber mit in Lösung und entfaltet seine antibakterielle Wirkung. Somit hängt die Wahl der Prothese mitunter auch vom Effekt ab, den man mit der Silberbeschichtung erreichen will – entweder eine frühe kontinuierliche antibakterielle Wirkung, um ein Rezidiv zu vermeiden, oder aber erst eine antibakterielle Wirkung durch Silber, wenn die Infektion erneut entfacht ist.

Alternativen zu Silberbeschichtungen befinden sich derzeit nur in experimenteller Verwendung, darunter antibiotische Beschichtungen mit Gentamycin,<sup>6</sup> dessen signifikanter Nachteil aber die Induktion von small-colony variant

Staph. Aureus darstellt.<sup>7</sup> Daneben werden Beschichtungen mit Iod<sup>8</sup>, Selen<sup>9</sup> und Fosfomycin-Rifampicin<sup>10</sup> analysiert. ■

*Literatur:*

<sup>1</sup> Harges J et al: Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprotheses in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol* 2010; 101(5): 389-95

<sup>2</sup> Harges J et al: Lack of toxicological side-effects in silver-coated megaprotheses in humans. *Biomaterials* 2007; 28(18): 2869-75

<sup>3</sup> Glehr M et al: Argyria following the use of silver-coated megaprotheses: no association between the development of local argyria and elevated silver levels. *Bone Joint J* 2013; 95-B(7): 988-92

<sup>4</sup> Tweden KS et al: Biocompatibility of silver-modified polyester for antimicrobial protection of prosthetic valves. *J Heart Valve Dis* 1997; 6(5): 553-61

<sup>5</sup> Darouiche RO: Anti-infective efficacy of silver-coated medical prostheses. *Clin Infect Dis* 1999; 29(6): 1371-7

<sup>6</sup> Alt V et al: Effects of gentamicin and gentamicin-RGD coatings on bone ingrowth and biocompatibility of cementless joint prostheses: an experimental study in rabbits. *Acta Biomater* 2011; 7(3): 1274-80

<sup>7</sup> Von Eiff C, Bettin D, Proctor RA, Rolauffs B, Lindner N, Winkelmann W, Peters G: Recovery of small colony variants of *Staphylococcus aureus* following gentamicin bead placement for osteomyelitis. *Clin Infect Dis*. 1997 25: 1250-1

<sup>8</sup> Tsuchiya H et al: Innovative antimicrobial coating of titanium implants with iodine. *J Orthop Sci* 2012; 17(5): 595-604

<sup>9</sup> Holinka J et al: Effects of selenium coating of orthopaedic implant surfaces on bacterial adherence and osteoblastic cell growth. *Bone Joint J* 2013; 95-B(5): 678-82

<sup>10</sup> Alt V et al: Rifampicin-fosfomycin coating for cementless endoprotheses: antimicrobial effects against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Acta Biomater* 2014; 10(10): 4518-24

Autoren: J. Holinka, R. Windhager

Korrespondierender Autor:  
Priv.-Doz. Dr. Johannes Holinka  
Universitätsklinik für Orthopädie Wien, MUW  
E-Mail: johannes.holinka@meduniwien.ac.at

wieder mobil mit ...  
**Seractil®**



**Seractil® forte**  
die Kraft gegen Schmerz und Entzündung