

Silber

Ag⁺

Ein sicheres und wirksames antimikrobielles
Prinzip für die lokale Wundtherapie

B|BRAUN
SHARING EXPERTISE

 **Coloplast**

 **ConvaTec**

 **KCI**
An Acelity Company

 **Mölnlycke®**

 **smith&nephew**

 **URGO**
MEDICAL
Healing people®

Silber (Ag⁺): Ein sicheres und wirksames antimikrobielles Prinzip für die lokale Wundtherapie

Zahlreiche Mikroorganismen besiedeln die Körperoberfläche des Menschen. In ihrer Gesamtheit bilden sie die residente Hautflora. Bei unverletzter Haut verhindert die Epidermis ein Eindringen dieser Krankheitserreger.

Die Risikofaktoren für die Entstehung einer Wundinfektion sind vielfältig und können exogen oder endogen bedingt sein. Bei einer Verletzung der Haut (exogen) gelangen Bakterien in tieferliegende Gewebeschichten oder Blutgefäße. Verschiedene Faktoren können die Infektabwehr einschränken oder unmöglich machen. Dazu gehören zum Beispiel Immunsuppression, Diabetes, Mangelernährung, periphere arterielle Durchblutungsstörungen (pAVK) oder Verbrennungen.

Infektionsgefährdet sind akute und chronische Wunden. Bei chronischen Wunden, wie Ulcus cruris, Dekubitalulcus oder Diabetischer Fußulcus bedingt die häufig vorliegende Störung der lokalen Durchblutungssituation eine Beeinträchtigung des Immunstatus mit der Folge einer erhöhten Infektionsgefahr. Alle chronischen Wunden sind bakteriell kolonisiert und mehr als 50 % der chronischen Wunden zeigen eine Entwicklung von der Kolonisation zur kritischen Kolonisation und zur Infektion.¹ Dies unterstreicht die Bedeutung der frühzeitigen Diagnose und lokalen antimikrobiellen Wundbehandlung.

Für die lokale antimikrobielle Behandlung lokal infizierter oder infektionsgefährdeter Wunden haben sich Wundauflagen mit Silber vielfach bewährt und gelten heute als medizinischer Standard. Sie stellen ein sicheres und wirksames antimikrobielles Prinzip für die lokale Wundtherapie dar.

Dieser Flyer möchte die medizinischen Fachkreise in der Anwendung unterstützen, indem er aktuelle Fragen zu silberhaltigen Wundauflagen aufgreift und beantwortet.

Grundsätzlich sind die produktspezifischen Herstellerhinweise zu beachten.

1. Wann und wie sollten Wundauflagen mit Silber angewendet werden?

Silber besitzt ein sehr breites Wirkungsspektrum und eine sehr starke Wirksamkeit gegenüber praktisch allen für eine Kontamination, Kolonisation oder Infektion von Wunden verantwortlichen Keime, wie z.B. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa* einschließlich resistenter Stämme, wie z.B. MRSA (Methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*) und VRE (Vancomycinresistente Enterokokken).² Dabei bietet Silber zusätzlich den Vorteil einer guten Verträglichkeit.³⁻⁶

Diverse In-vitro-Studien zeigen eine bakterizide Wirksamkeit von Silber-Wundauflagen auch gegen Biofilm.^{2,7,8}

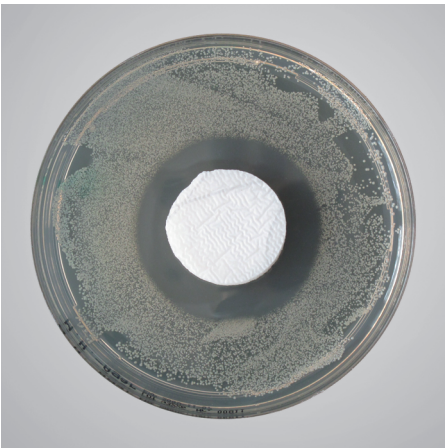


Abb. 1: In-vitro-Nachweis der Hemmwirkung einer Silberionen-freisetzenden Wundauflage gegenüber einem methicillinresistenten *Staphylococcus aureus*-Stamm.

Die Anwendung von silberhaltigen Wundauflagen sollte nach einer klaren Indikationsstellung erfolgen bei:

- > Kritisch kolonisierten Wunden,
- > lokal infizierten Wunden,
- > mit multiresistenten Erregern kolonisierten oder sekundär heilenden chronischen Wunden und
- > infektionsgefährdeten Wunden.⁹

2. Können die Heilungsraten lokal infizierter oder infektionsgefährdeter Wunden durch die Anwendung von Wundauflagen mit Silber verbessert werden?

Zur Verzögerung der Wundheilung auf Grund eines bakteriellen Wachstums können verschiedene Mechanismen führen, wie z.B. die lokale Freisetzung von Endo- und Exotoxinen, proinflammatorische Zytokine, Änderungen des pH-Wertes, Verschlechterung der Sauerstoffversorgung sowie der Anstieg von Matrix-Metalloproteasen (MMPs) bei gleichzeitiger Reduktion der Proteaseninhibitoren (TIMPs).^{10, 11} Infolgedessen kommt es zu einer Verlängerung der Entzündungsreaktion, was schließlich zu einer Verzögerung des Wundheilungsprozesses führt.

Zusätzlich zur antimikrobiellen Wirksamkeit von Silber, verfügen Silberionen über antiphlogistische Eigenschaften, sie hemmen die Proteasenaktivität.^{12, 13} Neben dieser entzündungshemmenden Wirkung, stimuliert Silber die Neoangiogenese (Neubildung der Blutgefäße), was tierexperimentell nachgewiesen werden konnte.^{14–16}

Das Ziel der Wundbehandlung mit Silber ist in erster Linie die Reduktion der Keimbelastung in der Wunde, die Behandlung der lokalen Infektion und das Verhindern einer systemischen Ausbreitung.

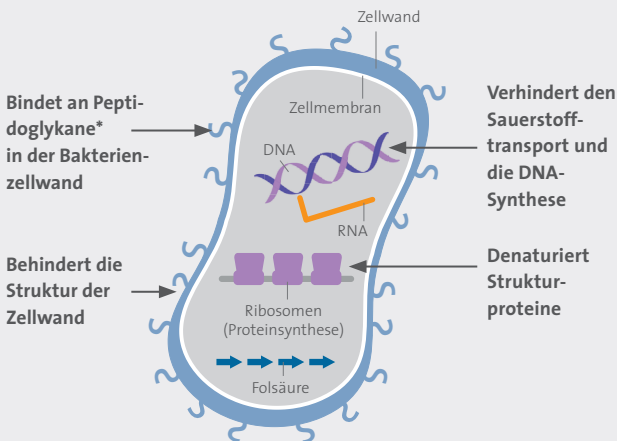
Aktuelle klinische Studien (RCTs und vergleichende Studien), zeigen statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Silberwundauflagen in Bezug auf die Reduktion der bakteriellen Last, die Wundheilung, die Lebensqualität und die Kosteneffektivität.¹⁷

Abb. 2: Angriffspunkte und Wirkmechanismen von Silberionen an der Bakterienzelle

3. Können Bakterien gegenüber Silber unempfindlich werden und besteht das Risiko einer Resistenzbildung?

Die zunehmende globale Ausbreitung antimikrobieller Resistenzen (AMR) stellt eine große Herausforderung für medizinische Behandlungsverfahren dar, die auch die lokale Therapie von Wunden mit lokalen Infektionszeichen betreffen kann. Im Gegensatz zu Antibiotika hat Silber eine multiple Wirkung auf unterschiedliche Angriffsorte der Bakterienzelle und infolgedessen ein deutlich geringeres Risiko zur Entwicklung von Resistenzen (Abb. 2).¹⁸ Aktuelle Studien bestätigen, dass das Risiko der Resistenzentwicklung gegen Silber bislang ohne klinische Bedeutung ist.¹⁹

Verschiedene Angriffspunkte von Silberionen (Ag^+) an der Bakterienzelle und verschiedene Wirkmechanismen erschweren eine Resistenzentwicklung



* aus Zuckern und Aminosäuren zusammengesetzte Makromoleküle (Murein); in den Zellwänden von Säugetierzellen gibt es keine Peptidoglykane

Quelle: Russell AD, Hugo WB Antimicrobial Activity and Action of Silver. Prog. Medicinal Chem. 1994; 351-370

4. Was sollte der Anwender beachten, um die größtmögliche Sicherheit in der Anwendung zu erreichen?

Vor der Applikation eines Wundverbandes mit Silber sollte eine klare Indikationsstellung erfolgen (siehe Frage 1). Silberwundauflagen sollten gemäß der akzeptierten Standards der Wundversorgung angewendet werden, die eine ganzheitliche Untersuchung des Patienten und der Wunde, die Behandlung der Begleiterkrankungen ebenso wie die Vorbereitung des Wundbettes mit einschließen.¹⁹

Somit sollte auch vor der Applikation eines Wundverbandes mit Silber eine fachgerechte Reinigung der Wunde (mechanisches Debridement, insbesondere bei Biofilm) durchgeführt werden. Nach zweiwöchiger Behandlung sollte die Therapie überprüft und ggf. angepasst werden (Abb. 3). Innerhalb dieser Zeit sollte die bakterielle Belastung so weit reduziert sein, dass eine wesentliche Voraussetzung für die Wundheilung gegeben ist.^{20, 21} Je nach dem Ergebnis der erneuten Überprüfung kann eine Fortsetzung der Therapie mit Silberwundauflagen erforderlich sein.

Silberwundauflagen können bei entsprechender Indikationsstellung und einer Überprüfung der Therapie nach zwei Wochen auch bei Kindern, multimorbiden Patienten oder zur Behandlung maligner Wunden angewendet werden.

Abb. 3: Behandlungspfad für lokal infizierte, mit multiresistenten Keimen kontaminierte oder infektionsgefährdete Wunden

Behandlungspfad für lokal infizierte, mit multiresistenten Keimen kontaminierte oder infektionsgefährdete Wunden

Klare Indikationsstellung^{a)}

1. Kritisch kolonisierte oder lokal infizierte Wunde (Vorliegen von mindestens zwei bis drei lokalen Infektionszeichen)
2. Mit multiresistenten Erregern kolonisierte oder sekundär heilende chronische Wunde^{b)}
3. Infektionsgefährdete Wunde

Lokale antimikrobielle Therapie^{c)}

1. Wundreinigung / Debridement
2. Antimikrobielle Behandlung mit Silberwundauflage

Behandlungsdauer 14 Tage

1. Kontrolle des Behandlungserfolges nach einem Tag
2. Medizinische Überprüfung der lokalen Wundtherapie nach spätestens 14 Tagen

Erfolgreich

Fortsetzung der modernen (hydroaktiven) Wundbehandlung mit wirkstofffreien Wundauflagen

Nicht

erfolgreich

Überprüfen der antimikrobiellen Maßnahme

Weiterführung der Wundtherapie

a) modifiziert nach Dissemond et al 2009⁹

b) Kramer et al 2004 und 2006¹⁰

c) Eine Überprüfung des Therapieerfolges nach spätestens 14 Tagen ist erforderlich. Liegen weiterhin lokale Infektionszeichen vor, ist die Weiterführung der lokalen antimikrobiellen Wundtherapie mit Silber indiziert.

5. Was sagen die Leitlinien? Wie sollte eine leitliniengerechte Anwendung von Wundauflagen mit Silber aussehen?

In Deutschland gibt es zur Zeit für die Therapie kritisch kolonisierter oder infizierter Wunden keine verbindliche Leitlinie und keine praktischen Empfehlungen in Form einer „Best Practice“. Das internationale Konsensus-Dokument zur adäquaten Anwendung von Silberverbänden bei Wunden gibt folgende Hinweise zum praktischen Einsatz von Silberverbänden:²²

- **Klare Indikationsstellung aufgrund einer ärztlichen klinischen Untersuchung, insbesondere bei großflächigen Wunden und der Anwendung bei Kindern**
- **Eindeutige Dokumentation und Begründung des ausgewählten Silberverbandes**
- **Auswahlkriterien für den Wundverband: Patientenbedürfnisse, Wundzustand, insbesondere Grad der Exsudation, Wundtiefe, Geruch und atraumatische Verbandwechsel**
- **Regelmäßige medizinische Überprüfung der Indikationsstellung**
- **Beachtung der Anweisungen des Herstellers hinsichtlich Indikationsstellung, Kontraindikationen und der Eignung unter MRT und Strahlentherapie**
- **Bei der Anwendung von Silber-Sulfadiazin (SSD)-Verbänden sind Überempfindlichkeiten, Kontraindikationen und die Anwendung während der Stillzeit und bei Neugeborenen zu beachten.**

Nach den Empfehlungen des Internationalen Konsensus-Dokumentes „Adäquate Anwendung von Silberverbänden bei Wunden“²²

6. Wie ist die aktuelle Studienlage? Gibt es Nachweise für die klinische Evidenz und Wirtschaftlichkeit (Kosteneffektivität) von Wundauflagen mit Silber? ¹⁷

Im Rahmen einer umfangreichen, aktuellen Literaturrecherche (2000–2015) zur Evidenz von Silber in der Wundversorgung wurden insgesamt 851 Studien identifiziert, von denen 173 eingeschlossen und kategorisiert wurden. Darunter fanden sich 39 klinische Studien (31 RCTS und 8 Kohortenstudien) sowie 34 systematische Reviews oder Meta-Analysen.

Diese Literaturrecherche (Meta-Analyse) zeigt, dass die „Evidenzgrundlage für Silber in der Wundversorgung signifikant besser ist als dies in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion wahrgenommen wird.“ Neben Verbrennungen (n=9) wurden auch andere Indikationen darunter insbesondere chronische Wunden betrachtet (n=20). Insgesamt 28 aus 29 Studien zeigten signifikant positive Ergebnisse zugunsten von Silber für unterschiedliche Indikationen.

Neben der antimikrobiellen Wirksamkeit sind die Verbesserung der Lebensqualität und die gute Kosteneffektivität wissenschaftlich belegt.

Einzelne vergleichende klinische Studien (RCTs; n=8) belegen eine statistisch signifikant bessere Wirtschaftlichkeit für Silber bzgl. Kosteneffektivität, längerer Tragedauer der Wundauflage und geringerer Verbandwechselfrequenzen.

Literaturverzeichnis

1. Woo K.Y., Ayello E.A., Sibbald R.G.: SILVER versus other antimicrobial dressings: best practices!; *Surg Technol Int.* 2008;17; 50-71.
2. Percival S.L., Bowler P.G., Dolman J.: Antimicrobial activity of silver – containing dressings on wound microorganisms using an in vitro biofilm model. *Int Wound J* 2007; 4; 186-191
3. Landsdown A.B.: Ag. 2: Toxicity in mammals and how its products aid wound repair. *J Wound Care*, 2002; 11(5); 173-177
4. Landsdown A.B.: Ag. 1: Its antibacterial properties and mechanism of action. *J Wound Care*, 2002; 11(4); 125-130
5. Tomaselli N.: The role of topical Ag preparations in wound healing. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2006; 33(4); 367-378
6. Lazareth I., Meaume S., Léa Sigal-Grinberg M. et al.: The role of a Silver releasing lipido-colloid contact layer in venous leg ulcers presenting inflammatory signs suggesting heavy bacterial colonization: Results of a randomized controlled study. *Wounds* 2008; 20(6); 158-166
7. Percival S.L., Bowler P., Woods E.J.: Assessing the effect of an antimicrobial wound dressing on biofilms; *Wound Repair Regen.* 2008 Jan-Feb; 16(1); 52-7. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00350.x.
8. Bjarnsholt T., Kirketerp-Møller K., Kristiansen S., Phipps R., Nielsen A.K., Jensen PØ, Høiby N, Givskov M.: Silver against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *APMIS.* 2007 Aug; 115(8); 921-8
9. Dissemmond J.: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Diagnostic, clinical relevance and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 544-51
10. Kramer A., Daeschlein G., Kammerlander G. et al.: Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik. *ZfW* 2004; 3; 110-20. Kramer A., Kremer J., Assadian O. et al.: The classification of antiseptic products to be administered to wounds – another borderline case between medicinal products and medical devices? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(12); 677-92.
11. Jones S.G., Edwards R. and Thomas D.W.: Inflammation and wound healing; the role of bacteria in the immune-regulation of wound healing. *Int J Low Extrem Wounds* 2004; 3(4); 201-208

12. Ovington L.: Bacterial toxins and wound healing. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49 (7A Suppl); p. 8-12;
13. Wright J.B., Lam K. et al.: Early healing events in a porcine model of contaminated wounds: effects of nanocrystalline silver on matrix-metalloproteinases, cell apoptosis and healing. *Wound Repair and Regen* 2002; 10(3); 141-151
14. Lansdown A.B. et al.: Ag aids healing in the sterile skin wound: experimental studies in the laboratory rat. *Br J Dermatol* 1997; 137 (5); 728-735
15. Chaloupka K., Malam Y., Seifalian A.M.: Nanosilver as a new generation of nanoparticle in biomedical applications. *Trends Biotechnol* 2010; 28(11); 580-588
16. Nadworny P.L., Landry B.K. et al: Does nanocrystalline silver have a transferable effect? *Wound Repair Regen* 2010; 18; 254-265
17. Dissemond J., Böttrich J.G., Braunwarth H., Hilt J., Wilken P., Münter K.-C.: Evidenz von Silber in der Wundbehandlung – Metaanalyse der klinischen Studien von 2000–2015; *J Dtsch Dermatol Ges JDDG*; Mai 2017; 524-536
18. Toy L.W. & Macera L.: Evidence-based review of silver dressing use on chronic wounds; *J Am Acad Nurse Pract* 2011; 23(4): 183-92
19. Böttrich J.G., Braunwarth H., Brill F.H.H., Dissemond J., Münter K.-C., Schümmelfeder F. & Wilken P.: Analysing the risk of developing bacterial resistance against silver in wound care – Updated evaluation of published data; E-Poster, EWMA 2017; not published
20. Sibbald R.G., Goodman I., Krasner D.I. et al.: Special considerations in wound bed preparation 2011: An update. *Adv Skin Wound Care* 2011: p. 415-436
21. Best Practice Statement: The use of topical antiseptic/antimicrobial agents in wound management. 2nd edition. Wounds UK, London: 2011
22. Internationaler Konsens. Adäquate Anwendung von Silberverbänden bei Wunden. Konsens einer Expertengruppe. *Wounds International* 2012. Stand 2013-04

Impressum

B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Coloplast GmbH, Hamburg
ConvaTec (Germany) GmbH, München
KCI Medizinprodukte GmbH, Wiesbaden
Mölnlycke Health Care GmbH, Düsseldorf
Smith & Nephew GmbH, Hamburg
URGO GmbH, Sulzbach

3. Auflage, August 2017