

Silverförband som en del av behandlingsstrategin inom sårbehandling:

Kan oro för bakteriell resistensutveckling riskera patientsäkerheten?

RICHARD WHITE, PROFESSOR OF TISSUE VIABILITY, UNIVERSITY OF WORCESTER, UK.

CHRISTINA LINDHOLM, LEG, SJKSKÖTERSKA, MED DR, PROFESSOR, SOPHIAHEMMET HÖGSKOLA, STOCKHOLM

I en nyligen publicerad rapport från världshälsoorganisationen (WHO 2014) – granskas överanvändning av antibiotika och antibiotikaresistens, på global nivå. Här framgår det att detta allvarliga hot inte längre är en profetia för framtiden, utan att det är ett faktum här och nu, i alla delar av världen och att det kan påverka alla oavsett ålder. Resistens mot antibiotika är ett allvarligt hot mot folkhälsan. WHO's biträdande generaldirektör för säkerhet inom hälsovård fastslår att:

“*Utan snabba och samordnade insatser av berörda parter, står världen inför en post-antibiotisk era, där vanligt förekommande behandlingsbara infektioner och skador kan medföra ökad risk för dödsfall. Effektiva antibiotika har varit en viktig faktor för ökad livslängd, ett friskare liv och medfört fördelar inom modern medicinsk behandling. Om inte betydande åtgärder vidtas för att förebygga infektioner och om inte produktion, förskrivning och användande av antibiotika ändras, så kommer världen förlora mer och mer av de åtgärder som befrämjar hälsa och resultatet blir förödande.*”

I rapporten, ”Antimicrobial resistance: global report on surveillance”, konstateras att resistens förekommer mot flera olika antimikrobiella ämnen, men rapporten fokuserar på antibiotikaresistens hos sju olika bakterier som orsakar vanligt förekommande och allvarliga sjukdomar bland annat sepsis (blodförgiftning, som kan ha samband med sårinfektion), diarré, lunginflammation, urinvägsinfektion och gonorré. Resultatet i denna rapport ger anledning för stor oro då antibiotikaresistens även dokumenterats mot de så kallade ”sista-utvägen-antibiotika”, de antibiotika som ges då inga andra fungerar.

Överanvändning av antibiotika finns

dokumenterat vid behandling av sår. Resultat från patienter som remitterats till en stor såravdelning i Sverige visar att 91% av patienter med bensår var ordinerade antibiotikabehandling (RiksSår). Uppskattningsvis har 18% av patienter med bensår behov av antibiotikabehandling.² Fyrtionio procent av bakteriefloren har rapporterats vara anaeroba i infekterade bensår jämfört med 36% i icke infekterade sår.³

Infektion är en relativt vanligt förekommande komplikation inom sårbehandling och kan drabba alla typer av sår. Bakterier förekommer i alla sår, men de påverkar bara sårsläkningen negativt om mängden bakterier i såret går från balanserad (förekomst av bakterier men inte invasiva) till obalans (kritisk kolonisation och infektion) där toxiska ämnen frisätts som skadar vävnaden och förhindrar sårsläkning.⁴ Individens egen förmåga att stå emot bakteriell tillväxt, genom immunförsvaret, är den viktigaste faktorn för bibehållen bakteriell balans.

Idag är det väl dokumenterat att noggrant övervägd användning av lokalt verkande antimikrobiella medel spelar en viktig roll i att hantera bakteriell belastning och biofilm i sår. Detta för att hantera den lokala infektionen innan den sprider sig ned i djup vävnad och där-

med leder till problem som cellulit och/eller sepsis.^{5,6}

Lokalt verkande antimikrobiella ämnen som till exempel silver har visat sig vara av stort värde när vävnaden har dålig genomblödning; vilket är vanligt förekommande vid sår på fot och underben.⁷ Förband innehållande silver utgör en viktig del för att säkerställa lokal antimikrobiell effekt vid sårbehandling. Det finns flera olika silverförband tillgängliga, som med sin breda antimikrobiella effekt underlättar sårsläkningen genom att minska bakteriebördan i sårbedden och komplikationer som är förknippade med infektion.⁸⁻¹² I detta avseende har förband med silver visat sig vara mycket effektiva i studier genomförda de senaste två decennierna.^{5,7,13,14} Ett nyligen lanserat silverförband, ”Next Generation Antiseptic Dressing” har både i in-vitro tester och i en in vivo-studie visat nedbrytande effekt på biofilm. Detta förband hade också positiv effekt på sårsläkningen och medförde kostnadsbesparingar.¹⁵

Fördelarna med lokalt verkande antiseptiska medel i jämförelse med antibiotika är många. Jämfört med systemisk administration så ger lokalt verkande antimikrobiell sårbehandling omedelbar bakteriedödande effekt på bakterierna i sårbedden (även vid behandling av ben-



Sår med kraftig biobörda, fibrinbeläggning men inga tecken till sårinfektion Foto: Christina Lindholm



Sårinfektion. Beta-hämolytiska streptokocker. Antibiotikabehandling. Foto: Christina Lindholm

sår med försämrad blodcirkulation). Utvecklingen av biofilm, där en samling av bakterier lever tillsammans, står emot attacken från antibiotika och gör de fastsittande organismerna i stort sett ”immuna” mot antibiotika. In-vitro tester av de vanligast förekommande antiseptiska ämnena har visat att silver har förmåga att hantera biofilm.¹⁶ Detta är viktigt när det gäller behandling av svårsläkt sår där bildandet av biofilm är starkt förknippat med fördröjd sårsläkning.¹⁷

Genetisk resistens mot lokalt verkan- de silver har identifierats genom ett antal Sil gener, framförallt som plasmider.¹⁸ Förekomst av resistent gener mot silver gör inte nödvändigtvis bakterien fenotypiskt resistent. Skillnaden mellan genotypisk och fenotypisk resistens har do-

kumenterats. En mängd olika faktorer, inklusive anpassning till odlingsmedium (yttre faktorer) och till exempelvis förekomst av en effluxpump som en följd av mutation i Sil S, knuten till Sil E.¹⁹

Avvikelse har rapporterats och man har visat att genetiskt silverresistenta stammar av *Enterobacter cloacae* framodlade från kliniska isolat dödades när de exponerades för ett silverförband.²⁰ Detta indikerar att även om organismen kan ha resistent gener så har ett ”terapeutiskt” förband med silver förmågan att döda dessa bakterier. Tänkbar silverresistens mot de vanligaste sårpatogenerna, *Pseudomonas aeruginosa* och *Staphylococcus aureus* har undersökts.²⁰ Någon sådan resistens kunde inte påvisas. Senare studier av denna grupp forskare har fortsatt att undersöka bakterier med gener som är resistent mot silver från sår hos både människor och djur. Bevis för resistent gener mot silver hittades enbart hos stammar av *Enterobacter cloacae*, en bakterie som sällan är patogen i svårsläkt sår.²¹ Författarna sammanfattade att fenotypisk resistens hos sil-positiva isolat visade att silver fortfarande var effektivt mot denna bakterie.

En koppling mellan de silverresistenta generna sil E, P och S som kodar

mot CTX-M enzymer hos ESBL *E. coli*²² får konsekvenser för utökat spektrum hos beta-lactamas (ESBL) - resistent enterobakter i den utsträckning där silver selektivt kan påverka CTX-M-producerande *E. coli* isolat. Dessa iakttagelser stöds också av Finley et al²³ som konstaterar att “även om den molekylära grunden för resistens mot silver har påvisats, så krävs ytterligare kliniska observationer för att klargöra betydelsen av dessa fenotypiska gener”. I en studie omfattande 859 kliniska isolat rapporterades att 31 av dessa hade minst en gen som visade tecken på resistens mot silver. Test med minsta hämmande koncentration (MIC) visade att bakterierna inte uppvisade en ökning av resistens mot silver i jonform. Dock visade två isolat (*K. pneumoniae* and *E. cloacae*) tillväxt vid en nivå motsvarande 5,500µM Ag+.

Krämer som är avsedda för lokal behandling och som innehåller silver (exempel silver sulfadiazine) har inte förknippats med ökad risk för resistensutveckling när de använts inom sårbehandling.^{25,26} Silver sulfadiazine i krämform har utgjort en del av standardbehandling inom brännskadebehandling under mer än 40 år.²⁷

De silverprodukter som idag används vid behandling av brännskador

och svårläkta sår, används för att minska bakterietillväxten och motverka/bryta ned biofilm, för att förebygga sårinfektion och för att begränsa onödig användning av antibiotika. Som ett resultat av detta bidrar de också till att minska risken för utveckling av antibiotikaresistens. Dessa moderna silverprodukter har använts inom sårbehandling i mer än 15 år.⁵

Utifrån all denna erfarenhet, som involverar miljontals patienter under flera decennier, så har inte silverresistens mot vanligt förekommande sårpatogener publicerats. Publicerade in vitro studier från Sütterlin och andra visar existens av genetisk resistens mot silver. Denna genetiska resistens tycks vara begränsad till bakterier i tarmfloran och ger inte nödvändigtvis en ökad benägenhet för antibiotikaresistens.

Dock bör inte dessa rapporter om resistensmönster och -mekanismer mot lokalt verkande antimikrobiella ämnen underskattas. Att hantera tillväxt av bakterier, inklusive kolonier av biofilm, med hjälp av lokalt verkande antiseptiska ämnen är önskvärt och effektivt. Det är därför viktigt att använda silverprodukter enligt rekommendationerna, under begränsade perioder och på sår med kliniska tecken på tillväxt av bakterier/biofilm eller infektion. Nyttan och risken skall alltid vägas mot varandra. Patienter med svårläkta sår har ofta en historik av upprepade antibiotikakurer. I många fall kan detta undvikas genom en mer aktiv lokalbehandling av kraftig biobörda innan sårinfektion manifesteras. Detta sker i första ledet genom noggrann rengöring av såret med kranvatten eller surfaktantlösning och mekanisk debridering. Det är viktigt att motverka uppkomst av biofilm, och att bryta ner den så att de bakterier som frigörs vid debrideringen också kan avdödas. I detta perspektiv är därför lokalbehandling av såret med antimikrobiella preparat under en begränsad tidsperiod ett attraktivt val. Vid kraftig biobörda är silverförband ibland nödvändiga. Speciellt viktigt är det att komma åt biofilmbildning i såret.

Vid manifest sårinfektion där antibiotika behövs för att behandla patienten bör såret samtidigt attackeras med antimikrobiella preparat med bredspektrumeffekt. Moderna silverpreparat är i dessa fall nödvändiga under en begränsad tidsperiod. Det är också viktigt att bryta biofilm. Dock bör inte den möjliga risken för resistensutveckling mot silver ignoreras.²⁸ Hypotesen om en länk mel-

lan genetiskt förekommande resistens mot silver och vissa antibiotika kräver ytterligare förtydligande. Som alltid är fallet gäller det att balansera risk för sårinfektion, risk för onödig antibiotikabehandling, risk för antibiotikaresistens mot dagens moderna, väldokumenterade och säkra lokalt verkande antiseptiska preparat. Snabb läkning, och snabbt omhändertagande av eventuella recidiv minskar risken för onödig användning av såväl antibiotika som lokala antisep-

tika. Om man undanhåller tillgång till potenta lokabehandlingar vid kraftig biobörda kan detta utan tvivel påverka patientsäkerheten. Erfarenhet av sårinfektion i kombination med vetenskaplig dokumentation av kliniska effekter måste få vara ledstjärna när det gäller så komplexa tillstånd som svårläkta sår. Nedsett immunförsvar är givetvis också av avgörande betydelse för om en kraftig biobörda i såret ska resultera i en sårinfektion eller ej.

Referenser:

1. WHO (2014). <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/> accessed May 16th 2015.
2. Vowden KR., Vowden P. The prevalence, management and outcome for patients with lower limb ulceration identified in a wound care survey within one English health care district. *J Tissue Viability* 2009;18(1):13-9. doi: 10.1016/j.tv.2008.11002.
3. Bowler PG., Davies BJ. The microbiology of infected and non-infected leg ulcers. *Int J Dermatol* 1999;38(8):573-8
4. Sibbald RG, Woo K, Ayello EA. Increased bacterial burden and infection: the story of NERDS and STONES. *Adv Skin Wound Care*. 2006; 19(8):447-61
5. Lipsky BA, Hoey C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(10):1541-9.
6. White RJ (2015). Sepsis and chronic wounds: an overview. *J Wound Care* accepted for publication.
7. White RJ, Cutting KF, Kingsley AR Topical antimicrobials in the control of wound bio-burden. *Ostomy Wound Manag* 2006;52(8): 26-59.
8. Edwards-Jones V. The benefits of silver in hygiene, personal care and healthcare. *Let Appl Microbiol*. 2009;49(2):147-52.
9. Carter MJ, Tingley-Kelley K, Warriner RA 3rd. Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):668-79.
10. Toy LW, Macera L. Evidence-based review of silver dressing use on chronic wounds. *J Am Acad Nurse Pract*. 2011;23(4):183-92.
11. Aziz Z, Abu SF, Chong NJ. A systematic review of silver-containing dressings and topical silver agents (used with dressings) for burn wounds. *Burns*. 2012;38(3):307-18.
12. Politano AD, Campbell KT, Rosenberger LH, Sawyer RG. Use of silver in the prevention and treatment of infections: silver review. *Surg Infect (Larchmt)* 2013; 14(1):8-20.
13. Leaper DJ (2006). Silver dressings: their role in wound management. *Int J Wound Care* 3(4); 282-94.
14. Lo SF, Chang CJ, Hu WY et al (2009). The effectiveness of silver-releasing dressings in the management of non-healing chronic wounds: a meta-analysis. *J Clin Nurs* 18(5); 716-28.
15. Walker M.; Metcalf D.; Parsons, D.; Bowler P. A real-life clinical evaluation of a next-generation antimicrobial dressing on acute and chronic wounds. *Journal of Wound Care* 2015; 24:1, 11-22.
16. Chung PY, Toh YS. Anti-biofilm agents: recent breakthrough against multi-drug resistant *Staphylococcus aureus*. *Pathog Dis*. 2014; 70(3):231-9.
17. Cooper RA, Bjarnsholt T, Alhede M. Biofilms in wounds: a review of present knowledge. *J Wound Care* 2014; 23(11):570-80.
18. Gupta A, Phung Le T, Taylor DE, Silver S (2001). Diversity of silver resistance genes in IncH incompatibility group plasmids. *Microbiology* 147: 3393-3402.
19. Randall CP, Gupta A, Jackson N, Busse D, O'Neill AJ. Silver resistance in Gram-negative bacteria: a dissection of endogenous and exogenous mechanisms. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70(4):1037-46.
20. Percival SL, Woods E, Nutekpor M, Bowler PG, Radford A, Cochrane C (2008). Prevalence of silver resistance in bacteria isolated from diabetic foot ulcers and efficacy of silver-containing wound dressings. *Ostomy Wound Manag* 54(3); 30-40.
21. Woods EJ, Cochrane C, Percival SL (2009). Prevalence of silver resistance genes in bacteria isolated from human and horse wounds. *Vet Microbiol* 138(3-4); 325-29.
22. Sütterlin S, Edquist P, Sandegren L, Adler M, Tängdén T, Drobni M, Olsen B, Melhus A. Silver resistance genes are overrepresented among *Escherichia coli* isolates with CTX-M production. *Appl Environ Microbiol*. 2014; 80(22):6863-9.
23. Finley PJ, Norton R, Austin C, Mitchell A, Zank S, Durham P. Unprecedented Silver-Resistance in clinically isolated Enterobacteriaceae: Major Implications for Burn and Wound Management. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015. pii: AAC.00026-15. [Epub ahead of print].
24. Canton, R., et al., Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*, 2012.18 (5): p. 413-31.
25. Bridges K, Kidson A, Lowbury E (1979). Gentamicin- and silver-resistant *Pseudomonas*. *Brit Med J* 1: 446-49.
26. Hendry AT, Stewart I (1979). Silver-resistant Enterobacteriaceae from hospital patients. *Can J Microbiol* 25: 915-21.
27. White RJ, Cooper RA (2005). Silver sulfadiazine: a review of the evidence. *Wounds-UK* 1(2); 51-61.
28. Sütterlin S, Tano E, Bergsten A, Tallberg AB, Melhus A. Effects of silver-based wound dressings on the bacterial flora in chronic leg ulcers and its susceptibility in vitro to silver. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92(1):34-9.

EN SISTA HÄLSNING SOM RÄDDAR LIV

Din minnesgåva gör stor skillnad. Kontakta oss på **010-1993300** eller **lakareutangranser.se**
Tack för att du hjälper oss att rädda fler liv.



MEDECINS SANS FRONTIERES
LÄKARE UTAN GRÄNSER

PG: 900603-2

90 SVENSK
KONTO INSAMLINGS
KONTROLL

TACK
till annonsörer,
artikelförfattare
och redaktion
i år går
vår Julgåva
till
Läkare utan
gränser