

Wund Management

Sonderdruck, Januar/Februar 2010

A. Schwarzkopf, H. Brill, C. Buchholtz, H. Braunwarth
Freisetzung von Silberionen aus Schaumverbänden



Freisetzung von Silberionen aus Schaumverbänden

The Release of Silver ions from Foam Dressings

A. Schwarzkopf, H. Brill, C. Buchholtz, H. Braunwarth

ZUSAMMENFASSUNG

Die Notwendigkeit einer lokalen antimikrobiellen Therapie bei lokal kritisch kolonisierten und infizierten Wunden ist unbestritten. Für diesen Anwendungsbereich werden in der Praxis häufig silberhaltige Wundauflagen eingesetzt. Grundvoraussetzung für eine klinische Wirksamkeit ist dabei die Freisetzung der Silberionen. Solche Daten sind nicht für alle Wundauflagen frei verfügbar. Daher wurden in einem validen In-vitro-Testmodell, der modifizierten Diffusionszelle nach Franz, die Freisetzung von Silberionen bei ausgewählten, marktführenden silberhaltigen Wundauflagen untersucht. Für Allevyn Ag, Allevyn Ag Gentle Border und Biatain Ag nicht-haftender Schaumverband wurde eine Freisetzung von Silberionen gefunden, für Mepilex Ag nicht. Diese Ergebnisse bestätigen sich im Agardiffusionstest: Für Allevyn Ag, Allevyn Ag Gentle Border und Biatain Ag nicht-haftender Schaumverband wird ein Hemmhof gefunden,

d. h. die Bakterien werden im Wachstum gehemmt, und für Mepilex Ag wird kein Hemmhof gefunden. Diese Ergebnisse können in dem Sinne interpretiert werden, dass die Silikonbeschichtung bei Mepilex Ag die Freisetzung von Silberionen verhindert.

SCHLÜSSELWÖRTER

Silberionenfreisetzung, in-vitro-Test, silikonbeschichtete Wundauflagen, antimikrobielle Wirkung

SUMMARY

Local antimicrobial treatment of local critical colonized or infected wounds is state of the art and silver dressings are often used. Basic requirement for a clinical effect is the release of silver ions, but data are not for all dressings on hand. We investigated for selected market leading products a valid in vitro model. The release was evaluated on a modified Franz-diffusion cell. A silver release profile was found for Allevyn Ag, Allevyn Ag Gentle Border and Biatain Ag non adhesive dressing but not for Mepilex Ag. These results correlate with the results in the agar diffusion test: There is an inhibition zone, e. g. bacteria will not grow, in the tests with Allevyn Ag, Allevyn Ag Gentle Border and Biatain Ag non-adhesive, but not with Mepilex Ag. The reason for the non release in Mepilex Ag is the silicon on the dressing.

KEYWORDS

silver-release, in-vitro test, silicone-dressing, antimicrobial activity

Einleitung

Silberhaltige Wundauflagen werden im klinischen Alltag sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch bei kolonisierten und lokal infizierten Wunden eingesetzt und haben sich aus Sicht des Praktikers bewährt. Vor allem bei der ambulanten Pflege gelten sie in der Reinigungsphase als indiziert, da sie einen Verbandwechsel in meist dreitägigem Abstand ermöglichen.

Gleichwohl werden immer wieder verschiedene Aspekte kontrovers diskutiert: Mangelnde Evidenzlage [10] oder keine hinreichende Evidenz für Silberverbände [5], Wirksamkeit [1], Resistenzbildung [9] und toxikologische Aspekte [5, 6].

Konsens ist, dass eine Grundvoraussetzung für eine antimikrobielle Wirkung am Wundgrund die Abgabe von Silberionen aus der Wundauflage in die Wunde ist.

Klassische Nebenwirkungen eines Silbereinsatzes können sowohl eine Wundverfärbung als auch eine Störung des Chloridstoffwechsels mit Heilungsverzögerung sein. Allergien oder gar Agyrose (Einlagerung von Silber in die Haut) werden in der Praxis kaum bzw. nicht beobachtet.

Resistenzen wurden neben einer Beschreibung der Wirkungslosigkeit bei *Staphylococcus aureus*, die jedoch kaum relevant erscheint, vor allem bei *Pseudomonas aeruginosa* und *Escherichia coli* gefunden [9]. Neben der tatsächlichen genetischen Resistenz wäre dabei eine erhöhte Stabilität der Bakterien durch unvollständiges Débridement oder Biofilm denkbar, denn auch die freien Silberionen sind auf Zellkontakt angewiesen, und die Bildung von Silberverbindungen führt zu Wirkungsverlusten.

PD Dr. Andreas Schwarzkopf
Mangelsfeld 16, 97708 Bad Bocklet
E-Mail: andreas.schwarzkopf@labor-ls.de

Dr. Holger Brill
Papenreihe 61, 22453 Hamburg

Dr. Christiane Buchholtz
Coloplast A/S
Holtedam 3, DK-3050 Humlebaek

Dr. Horst Braunwarth
Coloplast GmbH
Kuehnstr. 75, 22045 Hamburg

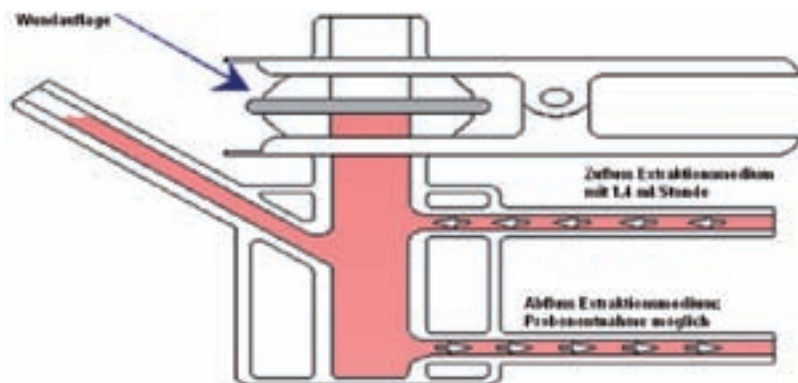


Abbildung 1
Modifizierte Diffusionszelle nach Franz [2].

Die Zahl der im Markt verfügbaren silberhaltigen Wundauflagen ist groß, wobei verschiedene Formen von Silber (ionisch, kolloidal, nanokristalin) und unterschiedliche Matrices mit und ohne Abgabe von Silberionen sowie unterschiedliche Konzentrationen pro Quadratzentimeter Verband angeboten werden. Der Überblick fällt mitunter schwer [4].

In dieser Arbeit werden eigene Untersuchungsergebnisse aus In-vitro-Untersuchungen von ausgewählten marktführenden Schaumverbänden vorgestellt:

- Biatain Ag Schaumverband nicht-haftend (Coloplast), ein unbeschichteter Schaumverband
- Mepilex Ag (Mölnlycke), ein silikonbeschichteter Schaumverband
- Allevyn Ag Gentle Border (Smith & Nephew), ein mit Silikon-Gel beschichteter Schaumverband mit Haftrand

ter Schaumverband mit Haftrand

- Allevyn Ag Gentle (Smith & Nephew), ein mit Silikon beschichteter Schaumverband.

Material

Untersucht wurde die In-vitro-Freisetzung und die in-vitro antimikrobielle Wirkung von vier silberhaltigen Wundauflagen: Biatain Ag Schaumverband nicht-haftend (Coloplast, Lot Nr. 1446590), ein unbeschichteter Schaumverband, Mepilex Ag (Mölnlycke, Lot Nr. 0803-0380), ein Silikonbeschichteter Schaumverband, Allevyn Ag Gentle Border (Smith & Nephew, Lot Nr. 091690390), ein mit Silikon-Gel beschichteter Schaumverband mit Haftrand und Allevyn Ag Gentle (Smith & Nephew, Lot Nr. 9017), ein mit Silikon beschichteter

ter Schaumverband.

Methode

Die Silberfreisetzung wurde mittels einer modifizierten Diffusionszelle nach Franz gemessen [3].

Die Proben mit einem Durchmesser von 34 mm wurden in der modifizierten Diffusionszelle nach Franz platziert (Abb. 1). Die Versuchsanordnung wurde konstant bei einer Temperatur von 37 °C gehalten und kontinuierlich gerührt. Das Extraktionsmedium besteht aus einer isotonischen Lösung. Die im Versuch verwendete Flüssigkeit enthält 8,298 g NaCl und 0,368 g $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ auf einen Liter demineralisiertes Wasser. Diese Lösung ist eine Standardlösung mit einem ähnlichen ionischen Anteil wie Serum und ist in der DS/EN 13726-1 näher beschrieben. Diese Lösung wird üblicherweise für Tests zur Bestimmung der Absorption von Wundauflagen verwendet.

Das Extraktionsmedium durchfließt die modifizierte Franz-Zelle mit einer kontinuierlichen Flussrate von 1,4 ml/h. Alle vier Stunden wurde die Silbermenge ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), die aus den Produkten freigesetzt worden war, mittels eines Atomabsorptions-Spektralphotometer gemessen.

Ergebnisse Silberfreisetzung

Die Abbildung 2 zeigt die Silberfreisetzungsraten und Abbildung 3 die kumu-



Abbildung 2
Die alle 4 Stunden gemessene freigesetzte Menge an Silberionen der geprüften Wundauflagen.



Abbildung 3
Die akkumulierte Freisetzung der Silberionen der geprüften Wundauflagen.



Abbildung 4

Die alle 4 Stunden gemessene freigesetzte Menge an Silberionen der geprüften Wundauflagen und der Mepilex Ag Wundauflage mit entferntem Topfilm.



Abbildung 5

Die akkumulierte Freisetzung der Silberionen der geprüften Wundauflagen und der Mepilex Ag Wundauflage mit entferntem Topfilm.

lierten Mengen an freigesetztem Silber der getesteten Wundauflagen.

Biatain Ag setzt in den ersten 48 Stunden maximal $68 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und minimal $35 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Silberionen frei. Nach 168 Stunden werden immer noch $6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Silberionen freigesetzt.

Allevyn Ag Gentle Border setzt in den ersten 48 Stunden maximal 162 und minimal $22 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Silberionen frei. Nach 168 Stunden werden $0,8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Silberionen freigesetzt.

Allevyn Ag Gentle setzt in den ersten 48 Stunden maximal $210 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Silberionen und minimal $35 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Silberionen frei. Nach 168 Stunden wer-

den $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Silberionen freigesetzt. Bei beiden Wundauflagen werden mehr als 50 % der Silberionen innerhalb der ersten 12 Stunden freigesetzt.

Biatain Ag zeigt von allen geprüften Wundauflagen über den Messzeitraum die „beste“ Freisetzung.

Vergleicht man die akkumulierten, freigesetzten Mengen an Silberionen (Abb. 3), so zeigt sich, dass Allevyn Ag Gentle rund $1000 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, Biatain Ag rund $800 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Allevyn Gentle Border $600 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Silberionen freisetzt.

Für Mepilex Ag wird in den ersten 96 Stunden eine Silberionenfreisetzung von weniger als $0,35 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ermittelt,

danach lag diese Konzentration unter der Nachweisgrenze von $0,05 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Entfernt man den Topfilm bei Mepilex Ag und gibt die Wundauflage mit der der Wunde abgewandten Seite in den Test, findet man eine deutliche Silberionenkonzentration (Abb. 4 und 5).

Mepilex Ag ohne Topfilm setzt in den ersten 48 Stunden maximal $586 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Silberionen und minimal $9 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Silberionen frei. Nach 168 Stunden werden noch $0,4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Silberionen freigesetzt.

Betrachtet man die akkumulierte Silberionen-Freisetzung, so werden ca. $870 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Silberionen freigesetzt.

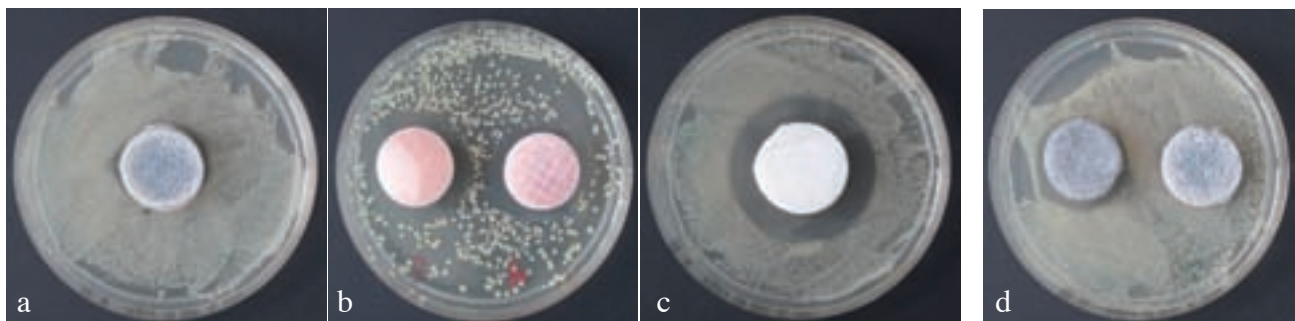


Abbildung 6

Agardiffusions-Test mit MRSA. Der Müller-Hinton-Agar wurde mit einer 10^3 bis 10^4 KBE/ml MRSA-Keimsuspension beimpft. Die ca. 2 cm im Durchmesser großen Wundauflagen wurden für 10 min mit physiologischer Kochsalzlösung beaufschlagt und anschließend wurde für 24 Stunden bei 37°C bebrütet. Petrischale a: Mepilex Ag; kein Hemmhof, Petrischale b: Links Allevyn Gentle Ag, rechts Allevyn Gentle Ag Border: in beiden Fällen ein deutlicher Hemmhof. Petrischale c: Biatain Ag; deutlicher Hemmhof.

Petrischale d zeigt den Agardiffusions-Test mit MRSA. Der Müller-Hinton-Agar wurde mit einer ca. 10^4 KBE/ml MRSA-Keimsuspension beimpft. Die ca. 2 cm im Durchmesser großen Wundauflagen wurden für 10 Minuten mit physiologischer Kochsalzlösung beaufschlagt und anschließend wurde für 24 Stunden bei 37°C bebrütet. Links: Bei Mepilex Ag wurde die Topfolie, entfernt und mit dieser Seite auf den Agar aufgelegt (diese Seite kommt normalerweise nicht mit der Wunde in Kontakt): Hemmhof. Rechts: Mepilex Ag wurde mit der Seite, die normalerweise mit der Wunde in Kontakt kommt, auf den Agar aufgelegt: kein Hemmhof.

Diese Ergebnisse bestätigen sich im Agar-Diffusionstest. Im Agardiffusionstest wird die antimikrobielle Wirkung der freigesetzten Silberionen geprüft. Hierzu werden Agarplatten mit den Testorganismen (z. B. *Staphylococcus aureus*, MRSA etc.) beimpft und anschließend werden kreisrund ausgeschnittene Wundauflagenproben aufgelegt, mit einer definierten Menge an Flüssigkeit beaufschlagt und im Brutschrank bebrütet. Bildet sich eine Hemmzone nach der Bebrütung aus, der sogenannte Hemmhof, ist dies auf die wachstumshemmende Wirkung der freigesetzten Silberionen zurückzuführen (s. Abb. 6 a–d).

Diskussion

Die Freisetzungprofile der hier geprüften silberhaltigen Produkte sind sehr unterschiedlich. Im Wesentlichen wurden zwei unterschiedliche Freisetzungprofile gefunden:

Im ersten werden initial sehr hohe Mengen Silberionen freigesetzt und mit zunehmender Zeitdauer werden nur noch geringe Mengen freigesetzt (Allevyn Gentle und Allevyn Gentle Border).

Beim zweiten Freisetzungsprofil werden initial weniger Silberionen freigesetzt, die über die Zeit freigesetzte Silbermenge liegt im weiteren Verlauf deutlich über den aus der ersten Gruppe (Biatain Ag). Die kumulierten Mengen an freigesetzten Silberionen sind aber im Endeffekt vergleichbar.

Ganz offensichtlich hat die Oberflächenbeschaffenheit der der Wunde zugewandten Seite der Wundauflage

einen Einfluss auf die Freisetzung der Silberionen im Testmodell.

Dies zeigt ganz deutlich ein Vergleich der Freisetzungprofile von Mepilex Ag und Mepilex Ag ohne Topfilm (Abbildung 2–4): Ganz offensichtlich verhindert die Silikonbeschichtung die Herauslösung der Silberionen im Testmodell.

Naturgemäß konnte in dem vorliegenden Versuchsaufbau nicht die organische Bindung an Proteine im Exsudat oder auf dem Wundgrund simuliert werden. So betrachtet könnte eine initiale hohe Silberabgabe günstiger erscheinen. Zu beachten ist jedoch, dass die im Exsudat maximal erreichbare Konzentration an freien und damit wirkenden Silberionen 1 mg/l beträgt, der Rest wird an Chlor gebunden. Allerdings macht auch der Einsatz antimikrobieller Verbände auf nicht débridierten und gereinigten Wunden keinen Sinn.

Dennoch mag als Faustregel gelten, dass bei exsudierenden Wunden in der Reinigungsphase silberabgebende Verbände besser wirksam sind, während eine geringe oder fehlende Silberabgabe in der beginnenden Epithelialisierung (keine Heilungsstörung) oder bei Restbesiedlung mit multiresistenten Erregern (zusätzliche Schutzfunktion des Verbands) von Vorteil ist.

Diese Untersuchungen zeigen aber auch, dass der Anwender nicht automatisch davon ausgehen kann, dass jede Wundaufgabe, die Silberionen enthält, diese auch gleichmäßig und in ausreichendem Maße freisetzt. Er muss sich davon überzeugen, dass dies wissenschaftlich belegt ist.

Erklärung zum Interessenkonflikt:

Es besteht kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors.

Literatur

1. BERGIN SM, WRAIGHT P: Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issu 1. Art.No.: CD005082. DOI:10.1002/14651858.CD005082.pub2.
2. BUCHHOLTZ, C: An in-vitro comparison of antimicrobial activity and silver release from foam dressings, Poster „Wounds UK“ 2009.
3. DOLMER, M ET. AL.: “In Vitro Silver Release Profiles for Various Antimicrobial Dressings.” Poster WUWHS Paris, 2004.
4. siehe SELLMER W: Handout November 2009, S. 20: <http://www.werner-sellmer.de/Downloads/Handout/Handout.htm>.
5. KRAMER A ET AL: Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen zur Wundantiseptik. HygMed 29 (2004): 147–157.
6. KRAMER A ET AL: Indikationen und Wirkstoffauswahl zur antiseptischen Therapie sekundär heilender Wunden. GMS Krankenhaushyg Interdiszip 2006;1(1): Doc32.
7. LO FS: A systematic review of silver-releasing dressings in the management of infected wounds. Journal of Clinical Nursing 2007; 17: 1973–1985.
8. PERCIVAL SL, BOWLER PG, RUSSEL D: Bacterial resistance to silver in wound care. J Hosp Inf 2005; 60:1–7.
9. SILVER, S: Bacterial Silver Resistance: Molecular Biology and Uses and misuses of silver compounds. FEMS Microbiological Reviews 2003; 27: 341–353.
10. VERMEULEN H, VAN HATTEM JM, STORM-VERSLOOT MN, UBBINK DT: Topical Silver for treating infected wounds. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1, Art.Nr.: CD005486. DOI:10.1002/14651858.CD005486.pub2.

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

Biatain®



Biatain® Silikon

Sanft, effektiv und einfach anzuwenden

Biatain Silikon kombiniert exzellentes Exsudatmanagement mit der Sanftheit eines Silikonhafrandes:

- **Ungehinderte Absorption** durch vollen Kontakt zwischen Schaum und Wunde
- **Einfache, aseptische Applikation** dank Non-Touch-Technologie
- **Sehr gute Passform** durch extrem flexiblen Aufbau
- **Atraumatisches und schmerzarmes Entfernen** und Repositionieren

Sehen. Fühlen. Ausprobieren.

Ostomy Care
Urology & Continence Care
Wound & Skin Care

Coloplast entwickelt Produkte und Serviceleistungen, um das Leben für Menschen mit körperlichen Beeinträchtigungen zu erleichtern. In enger Zusammenarbeit mit Anwendern unserer Produkte entwickeln wir Lösungen, die den Bedürfnissen der Anwender gerecht werden. Coloplast entwickelt und vertreibt sowohl Produkte im Bereich der Stoma-, Kontinenz- und Wundversorgung als auch in der Hautpflege und in der Urologie. Coloplast ist ein weltweit operierendes Unternehmen mit mehr als 7.000 Mitarbeitern.

The Coloplast logo is a registered trademark of Coloplast A/S. © 2010-01.
All rights reserved Coloplast A/S, 3050 Humlebæk, Denmark.

Sanfter **Silikon**hafrand

Exzellentes
Exsudatmanagement
des Biatain **Schaumes**



Coloplast GmbH
Postfach 70 03 40
22003 Hamburg
Tel. 040 669807-77
Fax 040 669807-48
devks@coloplast.com

www.coloplast.de