

Bewertung der Studienlage zum Risiko der Resistenzentwicklung gegenüber Silberionen

BÖTTRICH, J. G. B. Braun Melsungen AG
BRAUNWARTH, H. Coloplast GmbH, Hamburg
WILKEN, P. URGO GmbH

Einleitung

Die zunehmende bakterielle Resistenzentwicklung stellt große Herausforderungen an alle medizinischen Behandlungsmethoden. Dies gilt auch für die Wundversorgung. Für Wirkstoffe zur lokalen antimikrobiellen Wundbehandlung konnte aufgrund des unspezifischen Wirkmechanismus bisher keine klinisch relevante Resistenzentwicklung nachgewiesen werden. Obgleich bekannt ist, dass der Kontakt mit ionischem (Ag^+) oder nanopartikulärem Silber (Ag-NP) zu einer Stressreaktion und Genexpression führt, ist der Prozess nicht abschließend verstanden und bedarf einer weitergehenden Abklärung.

Methode

Das Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) hat unter anderem Literatur zur Frage der bakteriellen Resistenz gegenüber ionischem Silber (Ag^+) und Silber-Nanopartikeln (Ag-NP) aktualisiert zusammengestellt [1]. Diese Literatur wurde auf Vollständigkeit überprüft, ergänzt und neu bewertet.

Ergebnis 1

Klinische Bakterienisolate können bereits durch geringe Ag^+ -Konzentrationen sicher abgetötet werden [2,3]. Das Risiko einer bakteriellen Resistenzentwicklung bei Ag^+ -Ionen ist aufgrund des mehrfachen Wirkortes deutlich reduziert [4,5]. Tritt das Risiko einer Resistenzentwicklung dennoch auf, so wird dies als „selten und sporadisch“ eingestuft [2,5,6]. In Laborversuchen kann eine Resistenz durch stufenweise erhöhte Dosierung („Training“) artifiziell erzeugt werden [14].

Ergebnis 2

Die genetischen Grundlagen sind belegt [7]. Die Hauptmechanismen einer Resistenz werden insbesondere als Reduzierung der Membran-Penetration von Ag^+ mittels unspezifischer Transport-Systeme [15] sowie als eine Verminderung der intrazellulären Akkumulation aufgrund intensiver Aktivierung von Effluxsystemen [7, 16] beschrieben. Die Resistenz ist plasmidcodiert [8] mit Effluxsystemen (z.B. *silP* und *silE* [7]). Diese plasmidcodierte Resistenz wird allerdings selten beobachtet [8]. Es wird kein Wirksamkeitsverlust von Ag^+ -haltigen Wundauflagen gegenüber Bakterien mit Resistenzgenen gefunden [9,10,11]. Diese resistenten Bakterien wurden innerhalb von 24–48 Stunden sicher abgetötet [9,10,11]. Für die Kreuzresistenz von Ag^+ -Ionen und Antibiotika gibt es keine hinreichende Evidenz [12], eine bakterielle Resistenz gegenüber Ag-Sulfadiazin ist hauptsächlich auf den Antibiotika-Anteil zurückzuführen [13]. Die aus einer Exposition über Jahrtausende resultierende natürliche Resistenz ist bis heute gering.

Schlussfolgerung

Silberionen (Ag^+) stellen ein sicheres antimikrobielles Wirkprinzip dar. Wie die aktuelle Studienlage belegt, sind Silberionen in äußerst geringen Konzentrationen wirksam ohne klinische Relevanz einer Resistenz. Der Einsatz von Silberwundauflagen stellt somit eine wirksame Therapieoption kritisch kolonisierter, lokal infizierter oder infektionsgefährdeter Wunden dar. Die praktische Anwendung sollte gemäß Gebrauchsinformation nach strenger Indikationsstellung zeitlich befristet erfolgen und der Behandlungserfolg sollte regelmäßig überprüft werden.

Identifizierung

Identifiziert aus SCENIHR-Ref.-Artikel (S. 68–72; Anzahl der Artikel) Silber-Resistenz: **56**

a) In-situ-/In-vitro-Evidenz: **20**
b) Mechanismen der bakteriellen Resistenz gegenüber ionischem Silber/ Ag-NP : **8/13**
c) Genetische Grundlagen/Verbreitung der Resistenzfaktoren: **15**

Artikel zur Silber-Resistenz identifiziert über andere Quellen:

Ip 2006 [2], Percival 2011 [3], Russell 1994 [4], Percival 2005 [5], Cutting 2007 [6], Gupta 2009 [7], Percival 2008 [11]

56

7

63

Screening /Auswahl

Anzahl der Artikel nach Entfernung der Doppelungen (12):

51

Eignung

Anzahl der nach Eignung überprüften Volltext-Artikel:

38

Anzahl der ausgeschlossenen Volltext-Artikel mit Begründungen, da nur Bezug zu Ag-NP :

13

Eingeschlossen

Anzahl der in die Synthese im Bewertungs-Kontext der Fragestellung dieses Posters eingeschlossenen Referenzen:

1. Risiko einer bakteriellen Resistenzentwicklung
2. Mechanismen und genetische Grundlagen
3. Klinische Relevanz einer Resistenz

15

Abbildung: Flussdiagramm (SCENIHR)¹: Literaturzitate zu „Silber“ und „Bakterieller Resistenz“; nach Moher et al. (2009)¹⁷; „PRISMA“ zur Darstellung der Kategorisierung und Selektion von Ergebnissen einer Literaturrecherche.

Literatur

[1] SCENIHR: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_039.pdf; [2] Ip M et al. The prevalence of resistance to silver in a burn unit. *J Hosp Inf* 63 (2006): 342-57; [3] Percival SL et al. The antimicrobial efficacy of a silver alginate dressing against a broad spectrum of clinically relevant wound isolates. *Int Wound J* 8 (2011): 237-43; [4] Russell AD & Hugo WB 1994. Antimicrobial activity and action of silver. *Prog Med Chem* (1994), 31: 351-370; [5] Percival SL et al. Bacterial resistance to silver in wound care, *J Hosp Inf* (2005); 60: 1-7; [6] Cutting K et al. The safety and efficacy of dressings with silver—addressing clinical concerns. *Int Wound J* (2007), 4: 177-184; [7] Gupta A et al. Molecular basis for resistance to silver cations in *Salmonella*. *Nature Medicine* 5 (2009): 183-8; [8] Deshpande LM et al Plasmid mediated silver resistance in *Acinetobacter baumannii*. *BioMetals* 7 (1994): 49-54; [9] Loh JV et al. Silver resistance in MRSA isolated from wound and nasal sources in humans and animals. *Int Wound J* 6 (2009): 32-38; [10] Woods EJ. Prevalence of silver resistance genes in bacteria isolated from human and horse wounds. *VetMicrobiology* 138 (2009): 325-29; [11] Percival SL et al. Prevalence of silver resistance in bacteria isolated from diabetic foot ulcers and efficacy of silver-containing wound dressings. *Ostomy/WoundManagement* 54 (2008): 30-40; [12] Sütterlin S et al. 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: 34-39; [13] Klaseen HJ. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver. *Burns* (2000), 26, 131-8; [14] Li XZ, Nikaido H, Williams KE. Silver-resistant mutants of *Escherichia coli* display active efflux of Ag^+ and are deficient in porins. *J Bacteriol* (1997), 179, 6127-32; [15] Nies DH. Microbial heavy-metal resistance. *Appl Microbiol Biotech* (1999), 51, 730-50; [16] Silver S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuse of silver compounds. *FEMS Microbiol Rev* (2003), 27, 341-53; [17] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* (2009) 6 (6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097