

ORIGINALARBEIT

Keine *in-vitro*-Hinweise auf die Entstehung von bakteriellen Resistenzen gegenüber einem Silberionen-Komplex

No in vitro evidence for the emergence of bacterial resistance to a silver ion complex

H. Braunwarth, J. Steinmann, J. H. Klock, F. H. H. Brill

Korrespondierender Autor

Dr. rer. nat. Horst Braunwarth
Coloplast GmbH, Kuehnstraße
75, 22045 Hamburg
E-Mail: dedbr@coloplast.com

Interessenkonflikt

H. Braunwarth ist Mitarbeiter bei Coloplast GmbH Hamburg. J. Steinmann hat keinen Interessenkonflikt. F. H. H. Brill ist Eigentümer von Dr. Brill und Partner GmbH, Institut für Hygiene und Mikrobiologie. J. Klock ist Mitarbeiter bei Dr. Brill und Partner GmbH, Institut für Hygiene und Mikrobiologie. Die Untersuchungen wurden bei Dr. Brill und Partner GmbH, Institut für Hygiene und Mikrobiologie durchgeführt und durch Coloplast GmbH finanziell unterstützt.

Zitierweise

H. Braunwarth, J. Steinmann, J. H. Klock, F. H. H. Brill. Keine *in-vitro*-Hinweise auf die Entstehung von bakteriellen Resistenzen gegenüber einem Silberionen-Komplex. *WUNDmanagement* 2019; 13(4):177-181.

Manuskriptdaten

Eingereicht: 08.12.2018
Revidierte Fassung
angenommen: 22.5.2019

ZUSAMMENFASSUNG

Silberhaltige Wundauflagen sind wesentlicher Bestandteil der Behandlungskonzepte bei kritisch kolonisierten/lokal infizierten Wunden [8]. Aufgrund der zunehmenden klinischen Bedeutung von Antibiotika-resistenten Erregern kommt der Frage einer möglichen Resistenz von lokalen antimikrobiellen Wirkstoffen eine zentrale Bedeutung zu. Ziel dieser Untersuchung war es daher, das Potential einer Induktion einer bakteriellen Resistenz eines Silber-Natrium-Hydrogen-Zirkonium-Phosphat-Komplexes, der in Wundauflagen verwendet wird, zu testen. Hierzu wurden die minimale Hemmkonzentration (MHK) und die minimale bakterizide Konzentration (MBK) vor und nach Kontakt mit dem Silberkomplex von bis zu 14 Tagen mit zwei Testkeimen (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538 und *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442) bestimmt. Für den Silberkomplex wurden für *Staphylococcus aureus* eine MHK von 0,5–3,0% und eine MBK von 0,5–5,0% ohne Kontakt mit dem Silberkomplex bestimmt. Für *Pseudomonas aeruginosa* wurden eine MHK von 0,1–1,5% und eine MBK von 0,5–4,0% ohne Kontakt mit dem Silberkomplex gefunden. Nach Kontakt mit dem Silberkomplex wurden eine MHK von 0,1–1,5%

für beide Testbakterien und eine MBK von 0,05–1,5/ > 2,0% für *S. aureus* sowie von 0,1–1,5% für *P. aeruginosa* gefunden. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass es keine Hinweise gibt, dass durch die Behandlung mit dem Silberkomplex bei den beiden Testkeimen eine Resistenz induziert wird.

SCHLÜSSELWÖRTER

Resistenz, Silber, Wundauflagen, Wundinfektion

SUMMARY

*Silver-containing wound dressings are an essential part of treatment concepts in critically colonized/locally infected wounds [8]. Due to the increasing importance of antibiotic-resistant pathogens, the question of a possible resistance of local antimicrobial agents is of central importance. The aim of this study was therefore to test the potential of inducing bacterial resistance of a silver-sodium-hydrogen-zirconium-phosphate complex used in wound dressings. For this purpose, the minimum inhibitory concentration (MIC) and the minimum bactericidal concentration (MBC) were determined before and after contact for up to 14 days with the silver complex with two test organisms *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442. For the silver complex, an MIC of 0,25–1,3,0% and a MBK of 0,51–2,5% (5,0%) for *Staphylococcus aureus* were detected without contact with the silver complex. For *Pseudomonas aeruginosa*, an MIC of 0,1–1,5% and a MBK of 0,5–4,0% were detected without contact with the silver complex. After contact with the silver complex, an MIC of*

H. Braunwarth

Coloplast GmbH, Hamburg

J. Steinmann

Institut für Klinikhygiene, Medizinische Mikrobiologie und Klinische Infektiologie; Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Klinikum Nürnberg

J. H. Klock

F. H. H. Brill

Dr. Brill + Partner GmbH Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Hamburg

0.1-1.5% for both test bacteria and a MBK of 0.05-1.5 / > 2.0% for *S. aureus* and 0.1-1.5% for *P. aeruginosa* was found. From these results it can be concluded that there is no evidence that resistance to the two test bacteria is induced by treatment with the silver complex.

KEYWORDS

Bacterial resistance, silver, wound dressing, wound infection

Einleitung

Antimikrobielle Wirkstoffe können in antibiotische und antiseptische Wirkstoffe eingeteilt werden. Wesentliches Unterscheidungsmerkmal ist die spezifische Wirkweise der antibiotischen Wirkstoffe mit *einem* Wirkort und die unspezifische Wirkweise der antiseptischen Wirkstoffe mit *mehreren* Wirkorten.

Die Resistenzentwicklung (erworbene bzw. sekundäre Resistenz) bakterieller Infektionserreger wird durch einen Selektionsdruck bei Kontakt mit antimikrobiellen Wirkstoffen gefördert. Dieser Selektionsdruck antimikrobieller Substanzen kann sowohl in der Natur als auch durch eine therapeutische antimikrobielle Behandlung im medizinischen Bereich erzeugt werden [36]. Die Resistenzbildung über verschiedene Mechanismen ist dabei eine natürliche Verteidigungsstrategie der Bakterien. Das Risiko einer Resistenzentwicklung nimmt zu, sobald die Konzentrationen der Wirkstoffe so niedrig sind, dass der Erreger nicht abgetötet wird; man spricht dann von subletaler bzw. subinhibitorischer Konzentration. Der Erreger kann sich dann an den Wirkstoff „gewöhnen“, dies wird als „Toleranz“ bezeichnet [31, 36]. Das Risiko einer Resistenzentwicklung wird außerdem vom Wirkprinzip bestimmt, und je spezifischer die Wirkung ist, desto höher ist das Risiko einer Resistenzentwicklung. Eine spezifische Wirkung bedeutet z.B., dass ein Wirkstoff wie Penicillin in einen spezifischen Prozess, z.B. bei der Zellwandneubildung des Bakteriums, eingreift. Betalaktame binden an sogenannte Penicillin-bindende Proteine, die für die Synthese des Mureins als obligater Zellwandbestandteil erforderlich sind. MRSA hat diese verändert und Betalaktam-Antibiotika einschließlich der Carbapeneme sind

somit nicht mehr wirksam. Dagegen ist es schwierig bis unmöglich, gegen einen Wirkstoff wie Ethanol resistent zu werden, der alle Proteine an der Zelloberfläche zerstört (denaturiert) und es keinen spezifischen Wirkort gibt.

Allgemein wird ein Erreger als resistent bezeichnet, wenn er in Konzentrationen, die im Einsatzgebiet verwendet werden können, nicht mehr abgetötet wird [36]. Es kann also sein, dass höhere Konzentrationen des Wirkstoffes diesen Erreger noch abtöten würden, aber nicht zur Verfügung stehen oder in dieser Konzentration zu starke Nebenwirkungen auftreten und der Wirkstoff deshalb nicht mehr eingesetzt werden kann. Eine Resistenz ist in der Regel genetisch festgelegt und kann damit weitergegeben werden. Diese Information kann in das bakterielle Genom integriert oder auf beweglichem genetischem Material gespeichert (sogenannte Plasmide) werden [7, 9, 12, 24, 28].

In der Wundversorgung gelten die lokalen antimikrobiellen Wirkstoffe Silber, Octenidin und Polihexanid (PHMB) als Standard [18, 19, 31]. Gleichwohl existieren hierzu keine allgemeingültigen Leitlinien bzw. ist die lokale an-

timikrobielle Wundbehandlung in diesen Leitlinien kein zentrales Thema. Die Evidenzlage der lokalen antimikrobiellen Wundbehandlung wird heterogen diskutiert. Die in Überarbeitung befindliche S3-Leitlinie (A) konnte keine signifikanten Studienergebnisse zum klinischen Nutzen oder Schaden von silberhaltigen Wundaufgaben finden. Da die infizierte Wunde nicht Gegenstand der Leitlinie war und daher die Abwägung eines möglichen Nutzens mit dem möglichen Risiko einer Zytotoxizität nicht betrachtet wurde, hat die Leitlinie hierzu keine Empfehlung gegeben.

Eine neuere Bewertung der Studienlage von silberhaltigen Wundaufgaben [8] identifizierte 39 klinische Studien, darunter 31 randomisierte klinische Studien (RCT) und acht kontrollierte Kohortenstudien. Von diesen 39 klinischen Studien zeigten 28 Studien statistisch signifikante Endparameter zugunsten von Silber.

Die zunehmende Resistenzentwicklung von Bakterien gegenüber Antibiotika wird weltweit diskutiert, und vordergründig ist die Versorgung von chronischen Wunden hiervon nicht direkt betroffen, zumal der lokale Einsatz von

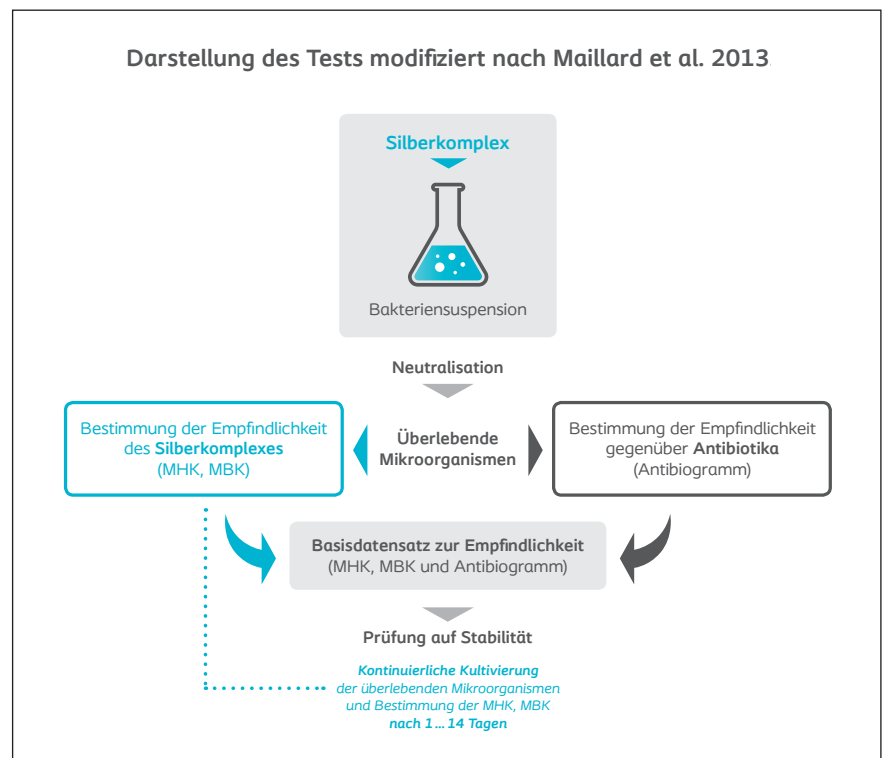


Abb. 1 Die Prüfung auf Induktion einer bakteriellen Resistenz erfolgt durch Vergleich der minimalen Hemmkonzentration (MHK) und bakteriziden Konzentration (MBK) vor und nach Kontakt mit der Prüfsubstanz und den Prüfkeimen *S. aureus* und *Ps. aeruginosa*. Eine Erhöhung der MHK- bzw. MBK-Werte weisen auf eine Induktion einer bakteriellen Resistenz hin.

Tabelle 1: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) und Minimale Bakterizide Konzentrationen (MBK) für *S. aureus* mit und ohne Exposition mit der silberhaltigen Prüfsubstanz in nicht-letalen Konzentrationen von 0,0005–0,1 %

Kontaktzeit mit Prüfsubstanz	Minimale Hemmkonzentration (MHK)		Minimale Bakterizide Konzentration (MBK)	
	ohne Kontakt mit Prüfsubstanz	nach Kontakt mit Prüfsubstanz	ohne Kontakt mit Prüfsubstanz	nach Kontakt mit Prüfsubstanz
1 Tag	1,0%	0,25%	2,5–5,0%	1,5–> 2,0%
3 Tage	0,5%	0,1%	3,0%	0,5%
7 Tage	3,0%	1,5%	2,0%	1,5%
14 Tage	0,5%	0,5%	0,5%	0,05%

Tabelle 2: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) und Minimale Bakterizide Konzentrationen (MBK) für *P. aeruginosa* mit und ohne Exposition mit der silberhaltigen Prüfsubstanz in nicht-letalen Konzentrationen von 0,0005–0,1 %

Kontaktzeit mit Prüfsubstanz	Minimale Hemmkonzentration (MHK)		Minimale Bakterizide Konzentration (MBK)	
	ohne Kontakt mit Prüfsubstanz	nach Kontakt mit Prüfsubstanz	ohne Kontakt mit Prüfsubstanz	nach Kontakt mit Prüfsubstanz
1 Tag	0,5%	0,25%	0,5%	0,5%
3 Tage	0,1%	0,1%	0,5%	0,1–1,0%
7 Tage	1,5%	1,5%	1,5%	1,5%
14 Tage	0,1%	0,1–0,5%	4,0%	1,0%

Antibiotika zur Infektionsbekämpfung als nicht mehr *lege artis* betrachtet wird [14, 15, 18, 29, 31]. In diesem Zusammenhang wird immer wieder die Resistenzentwicklung von Bakterien gegenüber antiseptischen Wirkstoffen diskutiert [1, 20]. In ersten Arbeiten dazu wurde eine Resistenzentwicklung von Bakterien gegenüber Chlorhexidin sowie Triclosan nachgewiesen [10, 35]. Bezüglich Resistenzentwicklungen gegenüber Silber sind, trotz verbreitetem Einsatz im medizinischen Bereich, bisher keine Resistenzen mit klinischer Relevanz publiziert worden [3, 4, 23].

Bislang gibt es nur wenige Daten zur Frage, ob Silberionen-freisetzung Wundauflagen innerhalb der üblichen Anwendungszeit von 2 Wochen eine Silberresistenz bei klinisch relevanten Erregern induzieren können. Wir haben daher untersucht, ob der Silberionen-Komplex, der in den Wundauflagen Biatain Ag, Biatain Silicone Ag und Biatain Alginate Ag enthalten ist, eine Silberresistenz induzieren kann.

Material und Methoden

Als Prüfsubstanz diente eine Lösung eines Silber-Natrium-Hydrogen-Zirkonium-Phosphat-Komplexes (Bezugsquelle Coloplast A/S, Chargen 21016712 und 40913712) in Wasser standardisierter

Härte (WSH). Dieser Silberionen-freisetzungsfähige Komplex wird in den kommerziell erhältlichen Wundauflagen Biatain Ag, Biatain Silicone Ag und Biatain Alginate Ag (Coloplast GmbH) verwendet. Die Prüfsubstanz wurde im Konzentrationsbereich 0,0001–10% eingesetzt. Dies entspricht einer Silberionenkonzentration von 0,1 ppm bzw. 10.000 ppm.

Die Prüfung auf Induktion einer bakteriellen Resistenz erfolgte auf Basis der Methode von Maillard et al. 2013 [22] und Wesgate et al. 2016 [35] mit den Prüforganismen *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (*S. aureus*) und *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442 (*Ps. aeruginosa*). Bei diesem Prüfmodell wurden sowohl die minimale Hemmkonzentration (MHK) als auch die minimale Bakterizide Konzentration (MBK) zuerst ohne Kontakt mit der Prüfsubstanz bestimmt. Danach wurden die Prüfbakterien mit subletalen Konzentrationen von 0,0001–10% der Prüfsubstanz ausgesetzt und anschließend die MHK und MBK bestimmt. Als Expositionszeiten wurden 1, 3, 7 und 14 Tage ausgewählt, da dies den üblichen Anwendungsdauern von Wundauflagen entspricht. Die Kontaktzeiten der Prüfbakterien wurden im Vergleich zur Methodik von Wesgate und Maillard

mit bis zu 14 Tagen deutlich verlängert. Der Grund hierfür ist, dass eine lokale antimikrobielle Behandlung, auch mit silberhaltigen Wundauflagen, zeitlich befristet erfolgen und nach spätestens zwei Wochen der Behandlungserfolg überprüft werden sollte (Abbildung 1).

Eine Erhöhung der MHK bzw. MBK der Bakterien nach Kontakt mit der Prüfsubstanz weist auf eine Reduktion der Empfindlichkeit oder sogar der Induktion einer bakteriellen Resistenz hin (Abbildung 1). Alle Versuche wurden in drei Durchgängen durchgeführt, bei 1 Tag Exposition jeweils einer Parallele, für die Expositionen 3, 7 und 14 Tage mit jeweils zwei Parallelen durchgeführt.

Als Kontrollwirkstoff wurde Triclosan geprüft. Der Wirkstoff kann bekanntermaßen Resistenzen bei Bakterien induzieren [35]. Verwendet wurde eine 1%-ige Triclosan-Stammlösung in Aceton.

Die Neutralisation bei der Bestimmung der MBK erfolgte bei der Prüfsubstanz durch 2 g/L Cystein (C) und bei Triclosan durch 30 g/L Polysorbat 80, 1 g/L Lecithin, 5 g/L Cystein, 10 ml/L Miglyol 812 N (TLCM). Die Wirksamkeit der Neutralisation wurde in Anlehnung an DIN EN 13727 validiert.

Ergebnisse

Für den Silberkomplex wurden für *S. aureus* eine MHK von 0,5–3,0% und eine MBK von 0,5–5,0% ohne Kontakt mit dem Silberkomplex nachgewiesen (Tabelle 1). Für *P. aeruginosa* wurden eine MHK von 0,1–1,5% und eine MBK von 0,5–4,0% ohne Kontakt mit dem Silberkomplex nachgewiesen (Tabelle 2). Nach Kontakt mit dem Silberkomplex wurden eine MHK von 0,1–1,5% für beide Testbakterien und eine MBK von 0,05–1,5/>2,0% für *S. aureus* sowie von 0,1–1,5% für *P. aeruginosa* gefunden (Tabellen 1 und 2). Die MHK- und MBK-Werte befinden sich nach Kontakt mit der Prüfsubstanz innerhalb des ohne Kontakt gemessenen Konzentrationsbereichs.

Im Vergleich hierzu wurde für die Kontrollsubstanz Triclosan unterschiedliche Werte für die MHK und MBK mit und ohne Kontakt zur antimikrobiellen Substanz über den Prüfzeitraum von 24 Stunden in nicht-letalen Konzentrationen für 24 Stunden nachgewiesen. Für *S. aureus* betragen die MHK und die MBK 0,0009% ohne Exposition zu

Triclosan und nach Exposition über 24 Stunden > 0,005%. Für *P. aeruginosa* betragen die MHK 15% und die MBK 20% ohne Exposition zu Triclosan und nach Exposition über 24 Stunden betragen die MHK und MBK > 20% (Tabelle 4).

Diskussion

Klinische Bakterienisolate aus Wunden werden bereits durch geringe Silberkonzentrationen sicher abgetötet [3, 4, 16, 25, 26]. Das Risiko einer bakteriellen Resistenzentwicklung bei Silberionen wird aufgrund des mehrfachen, unspezifischen Wirkortes als deutlich reduziert [27, 30] und das Risiko einer Resistenzentwicklung als selten und sporadisch eingestuft [6, 16, 27]. Auch Bakterienstämme, die Träger von Resistenzgenen sind, werden durch silberhaltige Wundauflagen sicher abgetötet [37, 38], woraus bisher keine klinische Relevanz in der lokalen antimikrobiellen Wundbehandlung abgeleitet [2, 3, 4].

In dieser Arbeit konnte in einem *in-vitro*-Modell gezeigt werden, dass ein Silberkomplex innerhalb von zwei Wochen keine Resistenzen bei *S. aureus* und *P. aeruginosa* induziert, die häufig Wundinfektionen verursachen. Einzelne geringe Veränderungen der MHK- und MBK-Werte nach einzelnen Expositionszeiten waren nicht reproduzierbar und werden daher als natürliche Schwankung der Methode bewertet (Tabelle 1 und 2).

Für unsere Fragestellung hätte die bakterizide Wirkung (MBC) gemäß DIN EN 13727:2015-12 „Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika – Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der bakteriziden Wirkung im humanmedizinischen Bereich – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2, Stufe 1)“ durchgeführt werden können. Wir haben jedoch bewusst die Methode nach Wesgate und Maillard [22, 35] ausgewählt, da dieses Verfahren die Prüfung einer möglichen Resistenzentwicklung beschreibt und unsere Ergebnisse und Aussagen basierend auf den publizierten Vorgaben valide sind. Wesgate und Maillard verwenden zudem als Referenzsubstanz die antimikrobielle Substanz Triclosan, die (international) häufig eingesetzt wird, z.B. im Bereich von hygienischen Waschpräparaten, Hautantiseptika und in Wundantiseptika. Für diese Substanz

Tabelle 3: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) und Minimale Bakterizide Konzentrationen (MBK) für <i>S. aureus</i> mit und ohne Behandlung mit der Kontrollsubstanz Triclosan in nicht-letalen Konzentrationen für 24 Stunden				
Kontaktzeit mit Triclosan	Minimale Hemmkonzentration (MHK)		Minimale Bakterizide Konzentration (MBK)	
	ohne Kontakt zu Triclosan	nach Kontakt zu Triclosan	ohne Kontakt zu Triclosan	nach Kontakt zu Triclosan
1 Tag	0,0009%	> 0,005%	0,0009%	> 0,005%

Tabelle 4: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) und Minimale Bakterizide Konzentrationen (MBK) für <i>P. aeruginosa</i> mit und ohne Behandlung mit der Kontrollsubstanz Triclosan in nicht-letalen Konzentrationen für 24 Stunden				
Kontaktzeit mit Triclosan	Minimale Hemmkonzentration (MHK)		Minimale Bakterizide Konzentration (MBK)	
	ohne Kontakt zu Triclosan	nach Kontakt zu Triclosan	ohne Kontakt zu Triclosan	nach Kontakt zu Triclosan
1 Tag	15,0%	> 20,0%	20,0%	> 20,0%

ist die Entwicklung von Resistenzen beschrieben; sie zeigte in unserer Untersuchung eine Erhöhung der MHK- und MBK-Werte nach Kontakt von 24 Stunden mit der antimikrobiellen Substanz (Tabelle 3 und 4).

Die Kontaktzeiten der Prüfbakterien wurden im Vergleich zur Methodik von Wesgate und Maillard mit bis zu 14 Tagen deutlich verlängert. Der Grund hierfür ist, dass eine lokale antimikrobielle Behandlung, auch mit silberhaltigen Wundauflagen, zeitlich befristet erfolgen und nach spätestens zwei Wochen der Behandlungserfolg überprüft werden sollte [18, 19, 31].

Wie es zu der im Versuch gefundenen verminderten MBK nach 14 Tagen Exposition mit dem Silberionen-Komplex im Vergleich zu den Werten an Tag 1 oder 7 kommt, ist nicht abschließend geklärt. Es ist denkbar, dass eine 14-tägige Exposition der Bakterien gegenüber subletalen Dosen von Silberionen zu einer Beeinträchtigung der Bakterien im Wachstum kommt, so dass die MBK sinkt. Diese Hypothese muss jedoch durch weitere Untersuchungen abgeklärt werden.

Limitierend sind in unserem Versuch die Zahl der Parallelansätze, da üblicherweise Triplets in dreifacher Wiederholung bei antimikrobiellen Prüfungen durchgeführt werden. Wir haben zwei Prüfdurchgänge durchgeführt und halten diesen experimentellen Aufwand in Bezug auf die getroffenen Aussagen für ausreichend.

Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse in den Untersuchungsansätzen sehr

homogen (Tabelle 1). Die gefundene Schwankungsbreite ist bei den durchgeführten Prüfverfahren üblich, wie sich in verschiedenen Ringversuchsergebnissen der letzten Jahre gezeigt hat. Unter den Versuchsbedingungen wurden für die Kontrollsubstanz eine Erhöhung der MHK- und MBK-Werte gefunden (Tabelle 3 und 4). Dies zeigt, dass der Versuchsansatz eine Resistenzinduktion nachweisen kann. Die Beschränkung auf wenige Parallelansätze dürfte deshalb nur eine geringe Limitation sein.

Eine weitere Limitierung unserer Studie ist die Zahl der untersuchten Spezies. In unserer Untersuchung wurden zwei wichtige wundrelevante Bakterien, *P. aeruginosa* und *S. aureus*, untersucht. Beide Bakterienarten gehören zu den häufigsten in Wunden gefundenen Bakterien [2, 5, 9, 13]. Trotz alledem sollten weitere Untersuchungen mit wundrelevanten Keimen wie z.B. *Acinetobacter baumannii* u. a. durchgeführt werden.

Die Prüfung nach Maillard und Wesgate beinhaltet auch die Möglichkeit, eine vorhandene Kreuzresistenz mit Antibiotika nachzuweisen. Die entsprechenden Untersuchungen wurden durchgeführt, werden in dieser Arbeit aber nicht präsentiert. Die Untersuchungen ergaben für *S. aureus* keine Hinweise auf eine Kreuzresistenz. Für *P. aeruginosa* wurden leichte Veränderungen in der Empfindlichkeit gegenüber den unbehandelten Bakterienzellen gefunden. Jedoch wurden keine Veränderungen bei fünf Minuten Kontaktzeit ge-

funden. Dies ist in Übereinstimmung mit der Literatur, in der sich bislang keine hinreichende Evidenz für die Kreuzresistenz von Silber-Ionen und Antibiotika finden [34].

Von den in der lokalen antimikrobiellen Wundtherapie eingesetzten Wirkstoffen Octenidin, Polihexandid (PHMB), Honig, Povidon-Iod (PVP-Iod), Wasserstoffperoxid, Hypochlorit und Silber werden nur PHMB, Honig, PVP-Iod und Silber in Wundaufgaben verwendet. Die Resistenz gegenüber PHMB ist in der Literatur beschrieben, jedoch finden sich keine Hinweise auf eine Kreuzresistenz mit Antibiotika [17]. Für Octenidin finden sich keine Beschreibungen für Resistenzgene, jedoch ist eine Kreuzresistenz mit Gentamicin, Colistin, Amikacin und Tobramycin bei *P. aeruginosa* bekannt [17]. Eine neuere Arbeit beschreibt ein mögliches erhöhtes Risiko einer erhöhten Toleranz gegenüber *P. aeruginosa* bei vermehrtem Einsatz von Octenidin [33].

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die hier präsentierten experimentellen Daten des untersuchten Silberionenkomplex auf kein Risiko einer Induktion einer Silberresistenz hinweisen.

Literatur

1. **Antiseptika: Resistenzgefahr bei Chlorhexidin und Co.** <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=77110>
2. **Barillo DJ und Marx DE.** Silver in medicine: A brief history BC 335 to present. *Burns* 2014; 40:S1(S3-S8)
3. **Böttrich JG, Braunwarth H, Wilken P.** Bewertung der Studienlage zum Risiko der Resistenzentwicklung gegenüber Silberionen. Posterpräsentation Bremer Wundkongress 2014.
4. **Böttrich JG, Brill FHH, Dissemond J, Steinmann J, Münter KC, Schümmelfeder F, Wilken P, Braunwarth H.** A Systematic Review of the Risk of Bacterial Resistance to Silver. Posterpräsentation EWMA 2018
5. **Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG.** Wound Microbiology and Associated Approaches to Wound Management. *Clin Microbiol Rev* 2001;244-69
6. **Cutting K, White R, Edmonds M.** The safety and efficacy of dressings with silver—addressing clinical concerns. *Int Wound J* 2007;4(2):177-84
7. **Deshpande LM, Chopade BA.** Plasmid mediated silver resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Biomaterials*. 1994;7(1):49-56
8. **Dissemond J, Böttrich JG, Braunwarth H, Hilt J, Wilken P, Münter KC.** Evidence of silver in wound care – Meta-analysis of clinical trials of 2000-2015. *JDDG* 2017, 15(5): 524–536
9. **Finley PhJ, 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; 59(8):4734–41
10. **Fritz SA, Hogan PG, Camins BC, Ainsworth AJ, Patrick C, Martin MS, Krauss MJ, Rodriguez M, Burnham CA.** Mupirocin and chlorhexidine resistance in *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):559-68
11. **Gupta A, Matsui K, Lo JF, Silver S.** Molecular basis for resistance to silver cations in *Salmonella*. *Nat Med.* 1999;5(2): 183-8
12. **Gjødsbøl K, Christensen JJ, Karlsmark T, Jørgensen B, Klein BM, Krogfelt KA.** Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. *Int Wound J.* 2006;3(3):225-31
13. **Hansson C, Hoborn J, Möller A, Swanbeck G.** The microbial flora in venous leg ulcers without clinical signs of infection. Repeated culture using a validated standardized microbiological technique. *Acta Derm Venereol.* 1995;75(1):24-30
14. **Ignatius AP und Tellis P.** Assessment of anti-bacterial activity of silver ions in infected diabetic foot ulcers – An answer to antibiotic resistance. *International Journal of Infectious Diseases* 2016; 45S:70
15. **Internationaler Konsens.** Adäquate Anwendung von Silberverbindungen bei Wunden. Konsens einer Expertengruppe. London: Wounds International, 2012
16. **Ip M, Lui SL, Chau SS, Lung I, Burd A.** The prevalence of resistance to silver in a Burns unit. *J Hosp Infect.* 2006;63(3): 342-4
17. **Kampf G.** Antiseptic Stewardship Biocide Resistance and Clinical Implications. Springer 1. Auflage 2018
18. **Kramer A, Dissemond J, Kim S, Willy C, Mayer D, Papke R, Tuchmann F, Asadian O.** Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31(1):28-58
19. **Dissemond J, Gerber V, Kramer A, Riepe G, Strohal R, Vassel-Biergans A, Eberlein T.** Praxisorientierte Expertenempfehlung zur Behandlung kritisch kolonisierter und lokal infizierter Wunden mit Polihexanid. *GMS Krankenhaushyg Interdiszip* 2009;4(2):Doc17
20. **Kasilnikow AP.** Überwachung Antiseptika-resistenter Bakterienstämme im Krankenhaus in Klinische Antiseptik. Kramer A, Gröschel D, Heeg P, Hingst V, Lippert H, Rotter M, Weuffen W (Hrsg.) Springer- Verlag 2013
21. **Lu J, Jin M, Nguyen SH, Mao L, Li J, Coin LJM, Yuan Z, Guo J.** Non-antibiotic antimicrobial triclosan induces multiple antibiotic resistance through genetic mutation. *Environ Int.* 2018;118: 257-65
22. **Maillard JY, Bloomfield S, Coelho JR, Collier P, Cookson B, Fanning S, Hill A, Hartemann P, McBain AJ, Oggioni M, Sattar S, Schweizer HP, Threlfall J.** Does microbicide use in consumer products promote antimicrobial resistance? A critical review and recommendations for a cohesive approach to risk assessment. *Microb Drug Resist.* 2013;19(5): 344-54
23. **Marx DE, Barillo DJ.** Silver in medicine: the basic science. *Burns.* 2014;40 Suppl 1:S9-18
24. **Muller M, Merrett ND.** Pyocyanin Production by *Pseudomonas aeruginosa* Confers Resistance to Ionic Silver. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(9): 5492-9
25. **Percival SL, Slone W, Linton S, Okel T, Corum L, Thomas JG.** The antimicrobial efficacy of a silver alginate dressing against a broad spectrum of clinically relevant wound isolates. *Int Wound J.* 2011;8(3):237-43
26. **Percival SL, Woods E, Nutekpor M, Bowler P, Radford A, Cochrane C.** Prevalence of silver resistance in bacteria isolated from diabetic foot ulcers and efficacy of silver-containing wound dressings. *Ostomy Wound Manage* 2008; 54(3):30-40
27. **Percival SL, Bowler PG, Russell D.** Bacterial resistance to silver in wound care. *J Hosp Infect.* 2005;60(1):1-7
28. **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
29. **Randall CP, Oyama LB, Bostock JM, Chopra I, O'Neill AJ.** The silver cation (Ag⁺): antistaphylococcal activity, mode of action and resistance studies. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(1):131-8
30. **Russell AD, Hugo WB.** Antimicrobial activity and action of silver. *Prog Med Chem.* 1994;31:351-70
31. **Schwarzkopf, A.** Antinfektiva in der Wundtherapie. *Ars Medici* 2007:417-18
32. **Sterling JP.** Silver-resistance, allergy, and blue skin: Truth or urban legend? *Burns* 2014;40(1):S19–23
33. **Shepherd MJ, Moore G, Wand ME, Sutton JM, Bock LJ.** *Pseudomonas aeruginosa* adapts to octenidine in the laboratory and a simulated clinical setting, leading to increased tolerance to chlorhexidine and other biocides. *J Hosp Infect.* 2018 Nov;100(3):e23-e29
34. **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
35. **Wesgate R, Grasha P, Mauillard JY.** Use of a predictive protocol to measure the antimicrobial resistance risks associated with biocidal product usage. *American Journal of Infection Control* 2016;44(4):458-64
36. **Witte W, Klare I.** Antibiotikaresistenz bei bakteriellen Infektionserregern. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 1999;42:8–16
37. **Woods EJ, Cochrane CA, Percival SL.** Prevalence of silver resistance genes in bacteria isolated from human and horse wounds. *Vet Microbiol.* 2009;138(3-4): 325-9
38. **Wang YL, Yu QH, Chen SK, Wang YH.** In-vitro Activity of Honey and Topical Silver in Wound Care Management. *Drug Res* 2015;65(11):592-6