

# Keine klinische Relevanz der Silberresistenz: Update einer systematischen Literaturrecherche

BRAUNWARTH H.<sup>1</sup>, BÖTTRICH J.G.<sup>2</sup>, BRILL H.<sup>3</sup>,  
DISSEMOND J.<sup>4</sup>, MÜNTER K.C.<sup>5</sup>, STEINMANN J.<sup>6</sup>,  
SCHÜMMELFEDER F.<sup>7</sup>, WILKEN P.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Coloplast GmbH, Hamburg

<sup>2</sup> B. Braun Melsungen AG, Melsungen

<sup>3</sup> Dr. Brill + Partner GmbH, Institut für Hygiene und  
Mikrobiologie, Hamburg

<sup>4</sup> Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und  
Allergologie, Essen

<sup>5</sup> Gemeinschaftspraxis Bramfeld und Wundzentrum Hamburg,  
Hamburg

<sup>6</sup> Institut für Klinikhygiene, Medizinische Mikrobiologie Klinikum  
Nürnberg, Nürnberg

<sup>7</sup> Smith & Nephew GmbH, Hamburg

<sup>8</sup> URGO GmbH, Sulzbach

## Einleitung

Resistenz, Empfindlichkeit und Toleranz in Bezug auf Silber gegenüber Bakterien sind in der Literatur seit den 1970er Jahren beschrieben und in neueren Literaturanalysen aktualisiert [3]. Ziel dieser Arbeit war es, ein erneutes Update und die Bewertung der klinischen Relevanz vorzunehmen.

## Methode

Es wurden systematische Embase-, PubMed-, Cochrane-Datenbanken- und Handrecherchen (Embase 1950, Pubmed 1966 bis 2018/12/31) mit den Suchbegriffen „silver“, „(bacterial) resistance“, „(bacterial) tolerance“, „(bacterial) susceptibility“, „antimicrobial“, „wound(s)“ and „silver (based) dressing(s)“ durchgeführt. Einschlusskriterien: Alle Arbeiten, die nicht die Ausschlusskriterien „not wound, not animal, no abstract available, non medical use, no direct relevance for local wound therapy and/or silver, not silver and other language than English“ erfüllten.

## Ergebnisse

Von 872 Veröffentlichungen wurden 107 in sechs Kategorien eingruppiert: „Resistenz und Resistenzmechanismen“ (45), „In vitro (Wundisolate)“ (54), „Prävalenz und Inzidenz“ (13), „Klinische Relevanz“ (49), „Relevanz für die Antibiotika-Therapie“ (12), „Review/Expertenmeinung/Konsens“ (26).

## Wesentliche Ergebnisse:

- In-vitro-Daten belegen das Vorkommen von Resistenzmechanismen gegenüber Silberionen [1, 5, 6, 9, 14, 15]
- In-vitro-Resistenzdaten können nicht auf in-vivo-Situationen übertragen werden [12, 16]
- Resistenzgene konnten nur bei wenigen klinischen Isolaten nachgewiesen werden: Nur 1 Stamm aus 56 klinischen Isolaten von *Enterobacter cloacae* war Träger von Resistenzgenen (SilE-, SilP- und SilS-Gene) [17]

- Wundisolate (DFU) sind unabhängig von Antibiotikaresistenz sensibel für Ag<sup>+</sup>-Ionen [7]
- Antibiotikaresistente Isolate (MDRO/MRSA) zeigen keine Resistenz gegenüber Ag<sup>+</sup> [13]
- Auch Stämme mit genetischer Resistenz wurden max. nach 48 Stunden durch Silber-Wundauflagen abgetötet [12]
- Vergleichbare in-vivo-Wundgrößenreduktion für in-vitro-silberempfindliche und in-vitro-silberunempfindliche Stämme [18]
- Silberresistenz war klinisch nie signifikant [2]
- Silberresistenz wird nur selten bei Gram-positiven Bakterien beschrieben, daher sind Silberionen ein vielversprechender therapeutischer Ansatz zur Behandlung von Infektionen, insbesondere bedingt durch *Staphylococcus aureus* [8]
- Für 444 klinische Isolate Gram-negativer Bakterien war keine Silberresistenz nachweisbar [4]
- In der aktuellen Literatur finden sich vermehrt in-vitro-Studien zu Resistenzmechanismen und dem verstärkenden Einfluss auf die Antibiotika-Therapie [3]

## Fazit

Die bakterielle Resistenz ist in vitro für wenige wundrelevante Stämme beschrieben, diese werden dennoch sicher abgetötet und die bakterielle Silberresistenz hat daher keine klinische Relevanz.

## Referenzen

- [1] Andrade L N, Siqueira TES, Martinez R, Darini ALC. Multidrug-resistant CTX-M-(15, 9, 2)- and KPC-2-producing enterobacter hormaechei and enterobacter asburiae isolates possessed a set of acquired heavy metal tolerance genes including a chromosomal sil operon (for acquired silver resistance). *Front Microbiol.* 2018; 9: 539
- [2] Barillo D. J. & Marx D. E. Silver in medicine: A brief history BC 335 to present. *Burns* 40S (2014) S3–S8
- [3] Böttlich JG, Brill FHH, Dissemmond 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
- [4] Elkrewi E, Randall CP, Ooi N, Cottell JL, O'Neill AJ (2017). Cryptic silver resistance is prevalent and readily activated in certain gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 72(11):3043–3046.
- [5] Finley P. The prevalence of phenotypic silver resistance in clinical isolates. *Wounds.* 2013 Apr; 25(4):84-8.
- [6] Gupta A, Matsui K, Lo JF, Silver S. Molecular basis for resistance to silver cations in Salmonella. *Nat Med.* 1999 Feb; 5(2):183-8.
- [7] Ignatius & 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 45 SUPPL.1 (70)
- [8] Kędziora A, Speruda M, Krzyżewska E, Rybka J, Łukowiak A, Bugla-Płoskońska G. Similarities and Differences between Silver Ions and Silver in Nanoforms as Antibacterial Agents. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb 2;19(2)
- [9] Muller M, Merrett ND. Pyocyanin Production by *Pseudomonas aeruginosa* Confers Resistance to Ionic Silver. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Sep;58(9):5492-9.
- [10] Muller M. Bacterial Silver Resistance Gained by Cooperative Interspecies Redox Behavior. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Jul 27;62(8).
- [11] Panáček A, Libor Kvitek L, Monika Směkalová M, Renata Večeřová R, Milan Kolář M, Magdalena Röderová M, Filip Dyčka F, Marek Šebela M, Robert Pucek R, Ondřej Tomanec O, Zbořil R. Bacterial resistance to silver nanoparticles and how to overcome it. *Nature Nanotechnology* 2018(13): 65–71
- [12] Percival SL et al. Prevalence of silver resistance in bacteria isolated from diabetic foot ulcers and efficacy of silver-containing wound dressings. *OstomyWoundManagement* 54 (2008): 30-40
- [13] Percival SL et al. The antimicrobial efficacy of a silver alginate dressing against a broad spectrum of clinically relevant wound isolates. *International Wound Journal* 2011 8:3 (237-243)
- [14] 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.
- [15] Silver S, Phung LT, Silver G. Silver as biocides in burn and wound dressings and bacterial resistance to silver compounds. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* 2006 33:7 (627-634)
- [16] Sterling JP. Silver-resistance, allergy, and blue skin: Truth or urban legend? *Burns* 2014;40(1):S19–S23
- [17] Sütterlin S, Tano E, Bergsten A, Tallberg AB, Melhus Å. Effects of silver-based wound dressings on the bacterial flora in chronic leg ulcers and its susceptibility in vitro to silver”. *Acta Dermato-Venereologica* 2012 92:1
- [18] Wang YL, Yu QH, Chen SK, Wang YH. In vitro activity of Honey and Silver in Wound Care Management. *Drug Res* 2015; 65: 592-596

### 1. In vitro (n=43)

Ag <sup>+</sup> X	n=11
AgNO <sub>3</sub>	n=9
Ag-Wundauflage	n=23

### 2. Testmethode (n=43)

in vitro	n=15
Tiermodell	n=3
Klinik/Klinische Isolate	n=25

### 3. Epidemiologie (n=16)

in vitro	n=0
Klinische Isolate	n=16

### 4. Bakterien (n=43)

Gram-positiv	n=1
Gram-negativ	n=2
Wundrelevante Erreger	n=40

### 5. Prüfung mit Silberresistenten/ verminderter Empfindlichkeit (n=16)

in vitro	n=5
in vitro mit Wundauflagen	n=4
Klinische Studie	n=7

### 6. Expertenmeinung/Review/ Konsens (n=26)

n=26

## Bewertung

Bakterielle Resistenzen sind in vitro für wenige wundrelevante Stämme beschrieben, diese werden dennoch unter klinischen Bedingungen sicher abgetötet und daher hat die bakterielle Silberresistenz keine klinische Relevanz.