

Antimikrobiell og antiinflammatorisk behandling av sår

Arne Langøen
og
Brita Pukstad

Februar 2017



Agenda

- Introduksjon
 - Grunnpilarer i sårbehandling:
 - TIME/DRIV
 - Når behandle med antimikrobielle midler?
- Antiseptika vs antibiotika
- Antimikrobielle midler
- Lokal vs systemisk behandling
- Har topikale steroider noe plass i sårbehandlingen?



Høgskulen
på Vestlandet

Perhaps the most deceptively simple of all therapeutic procedures is the treatment of cutaneous infection with topical medication. Despite the unique accessibility of the skin to scientific investigation, it has for too long been the playground of crude empiricism.

—Professor Sydney Selwyn, 1981[1]

BA Lipsky, C Hoey, *Topical Antimicrobial Therapy for Treating Chronic Wounds*, Clinical Infectious Diseases 2009; 49:1541–9

Hvordan behandle et infisert sår?

- Sårbehandlingsprinsipper TIME/ DRIV
- Behandle eventuelle bakenforliggende årsak eller triggerfaktorer
- Vurdering:
 - Er såret infisert, eller bare kolonisert?
 - Om såret er infisert:
 - Hvilken mikrobe er den syndige?
 - Hvordan skal det behandles?
 - Topikale antiinflammatoriske midler?
 - Systemisk behandling?
 - Probiotikum?

TIME

	Engelsk	Norsk
T	Tissue: non-viable/deficient	Nekroser og ufunksjonelt vev
I	Infection/inflammation	Infeksjon/ inflammasjon
M	Moisture balance	Væske balanse
E	Edge* of wound: non-advancing or undermined	Sårkant: ikke-helende eller underminert

-Schultz GS, et al. *Wound bed preparation: a systematic approach to wound management*. Wound Repair Regen 2003;11(Suppl 1):1-28.

-Schultz, G.S., et al., *Wound bed preparation and a brief history of TIME*. Int Wound J 2004;1(1):19-32.

-Dowsett C, Claxton K. *Reviewing the evidence for wound bed preparation*, J Wound Care, 2006; 15(10): 439-42

DRIV

Diagnose/årsak

Rensing/revisjon/debridering

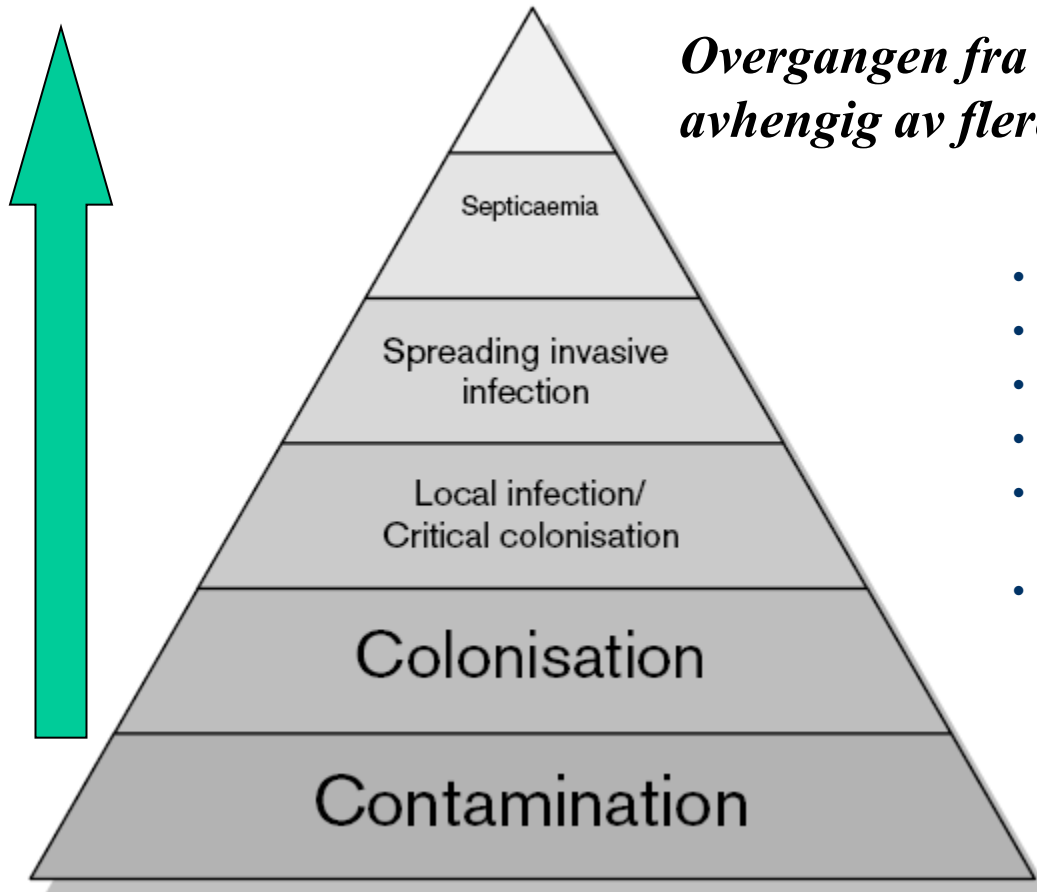
Infeksjon/inflammasjon

Væske balanse:

- Passe fuktig sårmiljø
- Beskytte og behandle omkringliggende hud



Overgangen fra kolonisering til infeksjon er avhengig av flere faktorer:



- Antall bakterier
- Bakterie-arter tilstede i såret
- Antall ulike bakterie-arter tilstede
- Mikrobenes virulens
- Synergistiske interaksjoner mellom ulike arter bakterier
- Vertens immunrespons

Alle kroniske sår er koloniserte!

(Edwards and Harding, Curr Op Inf Dis, 2004)

Inflammasjon: Klassiske kliniske kriterier

- Rubor
- Tumor
- Calor
- Dolor
- Functio laesa
- Rødhet
- Hevelse
- Varme
- Smerte
- Nedsatt funksjon
- Puss/verk

Infeksjon??



Kroniske sår ofte inflammasjon

Behov for tilleggskriterier for å avgjøre infeksjon:

- Forsinket sårtilheling
- Misfarget granulasjonsvev
- Lettblødende granulasjonsvev
- Serøst exudat med samtidig inflammasjonstegn
- Underminering
- Dårlig lukt
- **Nedbrytning av nytilhelede områder av såret**
- **Økte smerter!!**

Gardner, S. E., R. A. Frantz, et al. (2001). "*The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection.*" Wound Repair Regen 9(3): 178-186.

Antiseptika vs antibiotika

/antimykotika/antivirale midler

Antimikrobielle midler

- Antiseptika
 - Uspesifikke
 - Ofte enkle kjemikalier som denaturerer eller ødelegger biologisk materiale
 - Ofte toksisk ved inntak pr os samt ved høy konsentrasjon/langvarig bruk
- Antibiotika
 - Spesifikke virkningsmekanismer
 - Mer komplekse midler som virker inn på cellevegg eller cellemetabolisme hos bakterier
 - Mindre toksisitet, kan ofte gis pr os.
 - OBS resistensutvikling

Antiseptics hack you with an axe, while antibiotics kick you in the nuts

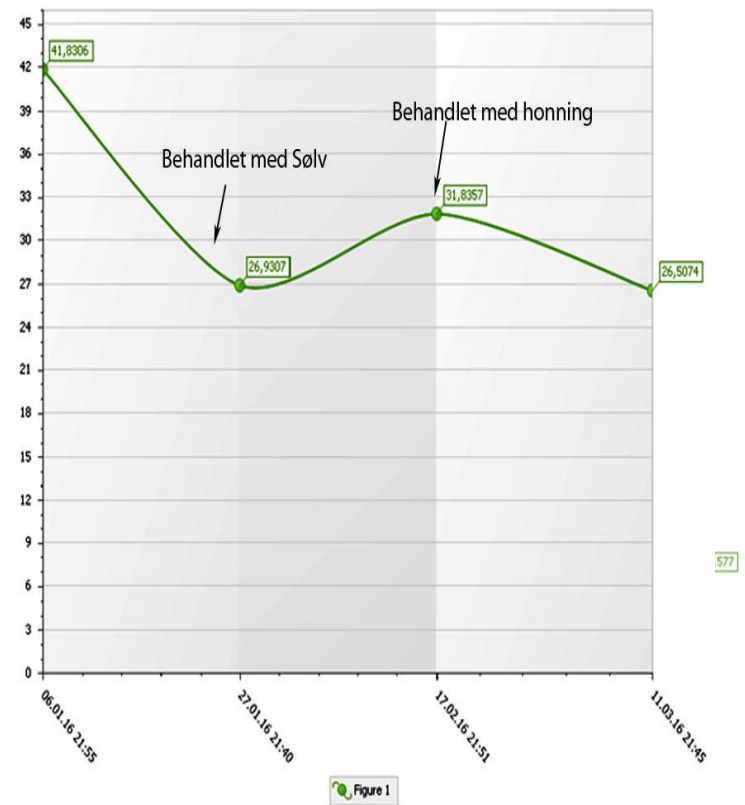
Antimikrobielle midler til lokalbehandling

- Prinsipper for bruk av antibakterielle midler
- Bandasjer som inneholder sølv
- Bandasjer som inneholder jod
- Bandasjer som inneholder PHMB
- Bandasjer som inneholder honning
- Andre
 - Produkter tilsatt gentianafiolett og metylen blå
 - Produkter tilsatt DACC
 - Superoksiderte skyllemidler
 - Eddik
- Eldre midler



Har antimikrobielle midler en tidsavgrenset effekt?

- Lite er skrevet om dette fenomenet
- Det KAN se ut til at virkningen av antimikrobielle midler går ned etter 2-3 ukers bruk
- Har MULIGENS sammenheng med bakterietyper i såret



Blanding av antimikrobielle midler

Vurdering

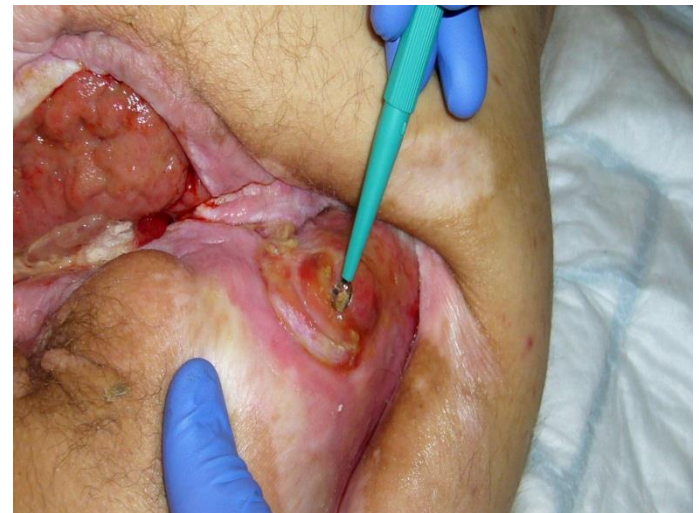
- Kan være effektivt
- «Bruker opp» flere alternativer samtidig
- Hvor lenge er det holdbart?

Alternativer

- PHMB og sølv – Prontosan skyllevæske sammen med Aquacel Ag
- Jod og PHMB. 50 % Iodosorb og 50% Prontosan gel
- Sølv, jod og PHMB

Antibakterielle midler og debridering

- Terapeutisk vindu på 24-36 timer etter debridering
- «Tvinger» biofilmen i en umoden fase, mer metabolsk aktive
- Effekten av topikale antimikrobielle midler øker vesentlig med debridering
- Så lenge det utføres skarp debridering i såret, bør antimikrobielle midler vurderes



Wolcott, m.fl. JWC. 19, 8, 2010

Bjarnsholt m.fl. WUWHS. Position
Document. 2016

Topikale antimikrobielle midler og biofilm

- PHMB + betain har effekt på biofilm
- Eddik har effekt på biofilm (mer om eddik seinere)
- Andre antimikrobielle stoffer har tvilsom virkning på INTAKT biofilm
- På skadet biofilm har flere antiseptika effekt.



Høiby m.fl. Clin Microbiol Infect. 2014
Bjarnsholt m.fl. WUWHS. Position Document.
2016

Virkning av antiseptiske midler

- At present, the evidence does not support the routine use of systemic antibiotics to promote healing in venous leg ulcers.
- Current evidence does not support the routine use of honey- and silver-based preparations.

O'Meara m.fl. 2013

Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers (Review)

O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Orington LG, Martyn-St James M, Richardson R



THE COCHRANE
COLLABORATION®

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2013, Issue 12

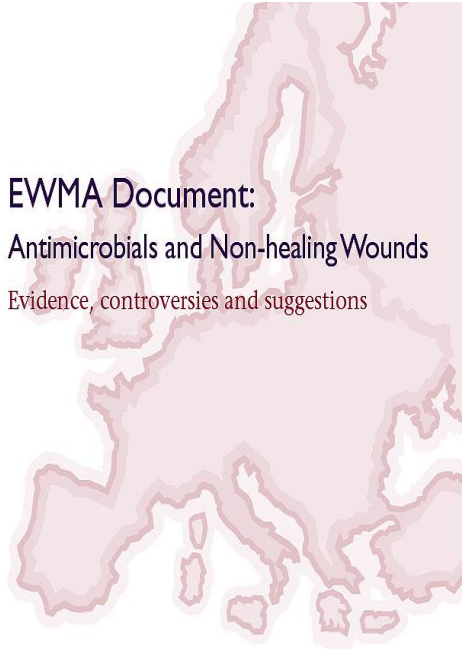
<http://www.thecochranelibrary.com>

<http://www.thecochranelibrary.com>

WILEY

Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers (Review)
Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Så kom enda flere rapporter

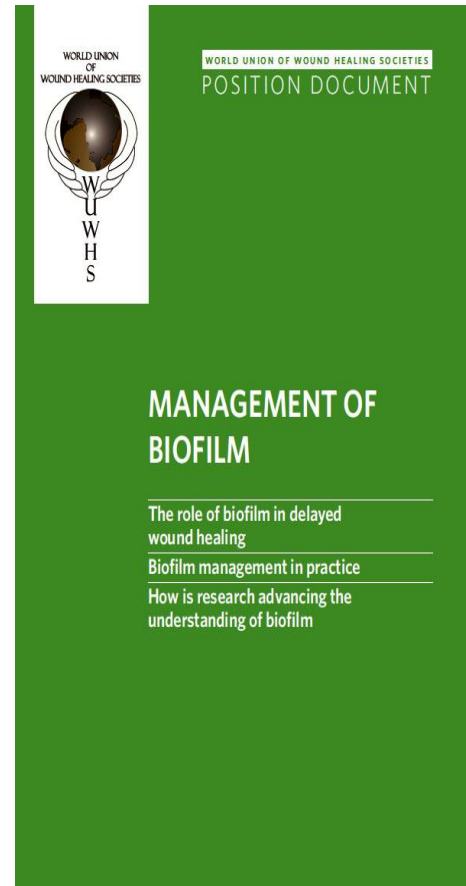


EWMA Document:
Antimicrobials and Non-healing Wounds
Evidence, controversies and suggestions

A EWMA Document



Gottrup, Apelqvist, Bjarnsholt. M.fl. EWMA Document. 2013



Bjarnsholt m.fl. WUWHS. Position Document. 2016

Bakteriedrepende bandasjer

Produkter tilsatt sølv

- Sølv fungerer bredspektret, nedbrytende og dreper på bakterier.
- Sølv avgis gradvis ved kontakt med sårsekretet.
- Sølv er tilsatt i en lang rekke ulike bandasjetyper som alginat, skum, hydrokolloid, og i rene sølvbandasjer. Alltid primærbandasje
- Det er sett resistensutvikling



Bakteriedrepende bandasjer

Produkter tilsatt jod

Jodbandasjer inneholder:

- Jod til satt i cadoxmerperler
- Jod tilsatt i povidone
- Virker på en lang rekke mikrober
- Absorberer sårsekret

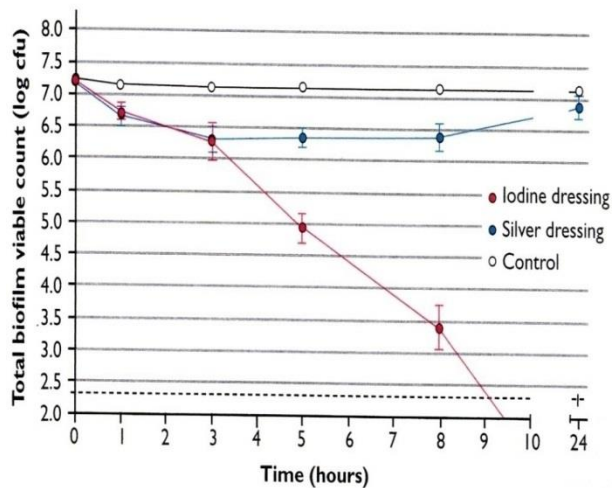
Produkter

- Inadine (povidone)
- Iodoflex (cadoxmer)
- Iodosorb (cadoxmer)



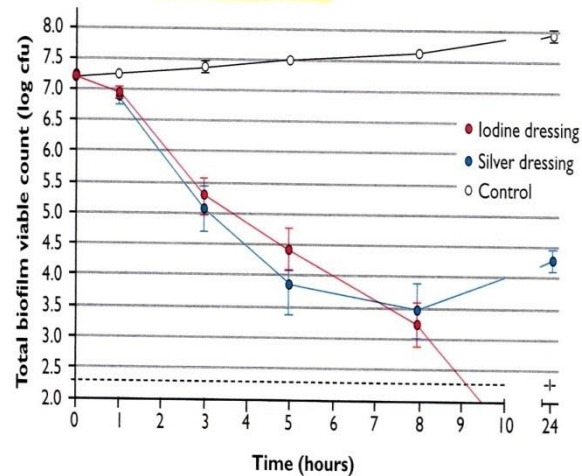
Sammenlikning av jod og sølv sin virkning på biofilm

Fig 3. Kill kinetics of the iodine and silver wound dressings used to target *S. aureus* biofilms



Hatched line shows minimum detection level (MDL). Error bars show standard deviation (n=3)

Fig 4. Kill kinetics of the iodine and silver wound dressings used to target *P. aeruginosa* biofilms



Hatched line shows minimum detection level (MDL). Error bars show standard deviation (n=3)

Thorn et. al. JWC.no
18. 2009

Bakteriedepende bandasjer

Produkter tilsatt honning

(Manuka) honning, har flere virkninger.

- 1. osmotisk virkning (høyt sukkerinnhold)
- 2. antibakteriell virkning (bare manuka?)
- 3. debriderende virkning (fukter sårflaten)
- 4. reduserer lukt i sår (virker på alle typer bakterier)
- 5. frigir hydrogenperoxid (antimikrobiell)
- 6. Produserer propolis (QSI)
- I naturlig form er det (liten) risiko for clostridium i honningen



Bakteriedrepende bandasjer

Produkter tilsatt polyhexanid/PHMB

- Effekt på biofilm sammen med betain
- Har en antibakteriell virkning på mange typer bakterier
- Flytende utgave forutsetter 15 minutter kontakt for å virke
- Lite resistens problematikk
- Mulig karsinogent?



Bakteriedrepende bandasjer

Produkter tilsatt gentianafiolett og metylen blå

Bakgrunn

- Inneholder kjente antibakterielle midler
- Liten erfaring med dette på det norske markedet

Produkt

- Hydrofea blue



Bakterieabsorberende bandasjer

Produkter tilsatt DACC (dialkylcarbomyl chloride)

Bakgrunn

- Vannavstøtende bandasje
- Bakterier fester seg til bandasjens overflate
- Virker best mot sopp
- Ikke bakteriedrepende

Produkt

- Cutimed Sorbact (ulike løsninger)



Superoksiderte skyllemidler

Virkemekanismer

- Antibakterielt (biofilm?)
- Antiinflammatorisk
- Vevsoppbyggende

Bruksmåte

- Skylle sår
- Omslagsbehandling
- Skal ikke skylles vekk



Eddik

- Tydelig effekt på biofilm (in vitro)
- pH må være under 4,7
- Styrke mellom 0,5-2 %
- pH må mellom 4-4,5
- Har også effekt på bakterier
- Kortvarig effekt?



Bjarnsholt m.fl. Advances in wound care. 4, 7, 2015

Hva med disse?

- Klorhexidin
- Krystallfiolett
- Hydrogenperoksid (3%)
- Carrel-Dakin solution
- Eusol
- Burrows Solution (Aluminum Acetate løsning)
- Kaliumpermanganat
- Grønnsåpe
- Optima



Konklusjon antimikrobiell behandling

Cochrane, O'Meara et al:

At present, no evidence is available to support the routine use of systemic antibiotics in promoting healing of venous leg ulcers. However, the **lack of reliable evidence means that it is not possible to recommend the discontinuation of any of the agents reviewed**. In terms of topical preparations, some evidence supports the use of cadexomer iodine. Current evidence does not support the routine use of honey- or silver-based products. Further good quality research is required before definitive conclusions can be drawn about the effectiveness of povidone-iodine, peroxide-based preparations, ethacridine lactate, chloramphenicol, framycetin, mupirocin, ethacridine or chlorhexidine in healing venous leg ulceration. In light of the increasing problem of bacterial resistance to antibiotics, **current prescribing guidelines recommend that antibacterial preparations should be used only in cases of clinical infection, not for bacterial colonisation.**

Lokal vs systemisk behandling

- **Lokal behandling**
 - Superfisiell sårinfeksjon
 - Ofte antiseptika
 - I tillegg gode lokale sårprinsipper samtidig
- **Systemisk behandling**
 - Dyp infeksjon/ spredende infeksjon
 - Vurderes alltid hos immunsupprimert pasient (obs nøytropeni)
 - Bør baseres på dyrkning med resistens, og finne den «ansvarlige» bakterien (koloniseringsflora maskerer?)
 - I tillegg gode lokale sårprinsipper samtidig.

O'Meara S et al, *Topical and systemic antimicrobial therapy for venous leg ulcers*. JAMA 2014; 311(24): 2534-2535

Bruk av topikale steroider i sår



Venstre bilde: Wollina U, "Pyoderma gangrenosum, - a review", *OJRD* 2007; 2

<http://www.lib.uiowa.edu/haRDIN/MD/oa/pyodermal.html>

Høyre bilde: Dissemond J, Körber A, Grabbe S, "Differential diagnosis of leg ulcers", *JDDG* 2006; 4: 627-634



Wollina U, "Pyoderma gangrenosum, a review"

Orphanet Journal of Rare Diseases 2007, 2:19

Cohen PR, «Neutrophilic Dermatoses»

Am J Clin Dermatol 2009; 10: 302-312



Stasedermatitt



Varicer og dermatitt



Hva med «vanlige» leggsår?

“In selected cases, direct application of a steroid containing agent has been shown to improve healing rates”

Bosanquet DC et al, *Topical steroids for chronic wounds displaying abnormal inflammation.*

Ann R Coll Surg Engl 2013; 95: 291–296

Sårheling og systemiske steroider:

<http://www.woundsresearch.com/article/editorial-message-corticosteroids-and-wound-healing>