

Passend gebruik van zilververbanden in de wondzorg

Vrije vertaling van :

APPROPRIATE USE OF SILVER DRESSINGS IN WOUNDS an expert working group consensus Wounds International 2012

**Door : Geert Vanwalleghem /CNS Wondzorg, decubitus- en valpreventie
H.-Hartziekenhuis Roeselare-Menen vzw**

1. Enkele Misvattingen rond zilververbanden

Misvatting 1: 'Zilver verbanden geven geen verbetering in de wondheling.

De ervaring van veel artsen, en meer recente systematische reviews en meta-analyses, hebben de positieve effecten van zilververbanden bevestigd bij juist gebruik (21-23)

Misvatting 2: 'Zilver verbanden veroorzaken systemische toxische effecten zoals Argyria'

Zilver verbanden zullen waarschijnlijk geen Argyria veroorzaken, omdat slechts lage niveaus van zilver worden aangeboden voor systemische absorptie (28)

Misvatting 3: 'Zilver verbanden zijn toxisch voor wonden en vertragen heling'

Zilververbanden mogen niet worden gebruikt op wonden waar de bacteriële belasting geen probleem is, dat wil zeggen ze moeten worden gereserveerd voor gebruik in wonden met of het risico van hoge bacteriële belasting of lokale infectie

Misvatting 4: "Bacteriën worden resistent voor zilver

Een schijnbaar gebrek aan respons op zilver heeft geen betrekking op resistentie, maar op onjuiste behandeling van de onderliggende infectie en / of wondetiologie

Misvatting 5: 'Zilver verbanden kunnen bacteriën resistent maken tegen antibiotica'

De belangrijkste oorzaak van resistentie tegen antibiotica blijft misbruik of overmatig gebruik van antibiotica zelf

Misvatting 6: 'Zilververbanden mogen niet worden gebruikt bij kinderen'

Zilver verbanden moeten in de behandeling van kinderen worden gebruikt met de nodige voorzichtigheid en de verbanden mogen niet worden gebruikt voor meer dan twee weken zonder goede klinische redenen 45

Misvatting 7: 'Zilververbanden zijn slecht voor het milieu'

Het aandeel van de totale zilverhoeveelheid die wordt gebruikt in verbanden is zeer klein

Misvatting 8: 'Zilver verbanden zijn te duur'

Zilververbanden zijn over het algemeen niet duurder dan andere vormen van antimicrobiële verbanden

2. Hoe werken zilververbanden?

Zilver is te vinden in verbanden in een aantal vormen:

- elementaire zilver - bijvoorbeeld zilver metaal, nanokristallijne zilver *
- een anorganische stof - bijvoorbeeld zilveroxide, zilver fosfaat, zilverchloride, zilver sulfaat, zilver-calcium-natrium-fosfaat, zilver zirkonium verbinding, SSD
- een organisch complex - bijvoorbeeld zilver-zink allantoinate, zilver alginaat, zilver carboxymethylcellulose (30, 37,52).

Verbanden die SSD bevatten, worden vaak ingedeeld met andere zilver-bevattende verbanden ook al zijn ze fundamenteel verschillend. De sulfadiazine element van SSD is een antibioticum, dit maakt dat

SSD verbanden twee antimicrobiële middelen bevatten. Het onderscheiden van de antimicrobiële effecten van de twee middelen is moeilijk en maakt een vergelijking met verbanden die alleen zilver bevatten moeilijk. Verwarring kan ontstaan wanneer bevindingen van de studie met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van SSD worden uitgebreid tot zilververbanden in het algemeen

De zilveren component van verbanden kan worden weergegeven:

- als een coating - aan een of beide buitenvlakken van het verband (elementaire of nanokristallijne zilver)
- binnen de structuur van het verband - als een bekleding op verbandmiddelen (element of verbinding zilver) in de ruimte van het verband materiaal (element of verbinding zilver) of een verbinding die een deel van de verbandstructuur vormt (bijvoorbeeld zilver alginaat)
- als een combinatie van deze.

Hoewel pogingen ondernomen worden om de beschikbaarheid van zilver te bepalen van zilververbanden, hebben dergelijke metingen momenteel zeer beperkte klinische waarde.

3. HOE WERKT ZILVER?

In metallische (elementaire) vorm, is zilver niet reactief en kan geen bacteriën doden. Om bactericide te worden moet een zilver atoom (aangeduid als Ag of Ag⁰) een elektron verliezen en positief geladen zilverion (Ag⁺) worden. Elementair zilver ioniseert in lucht, maar ioniseert gemakkelijker bij blootstelling aan een waterig milieu, zoals wondvocht. Daarentegen zilververbindingen bevatten positieve zilverionen gebonden negatief geladen ionen of moleculen. Bij blootstelling aan waterige milieus, komen enkele zilverionen los van de verbinding.

Zilverionen zijn zeer reactief en hebben invloed op meerdere delen in bacteriële cellen, uiteindelijk leidend tot bacteriële celdood. Ze binden aan bacteriële celmembranen, waardoor verstoring van de bacteriële celwand en cel-lekkage ontstaat. Zilverionen die terecht komen in de cel verstoren celfunctie door te binden aan eiwitten en interfereren met de productie van energie, enzym-functie en celdeling (54, 55). Zilverionen zijn actief tegen een breed scala aan bacteriën, schimmels en virussen¹³, waaronder veel antibiotica-resistente bacteriën, zoals meticilline-resistente Staphylococcus aureus

(MRSA) en vancomycine-resistente enterokokken (VRE) (56).

Studies naar de effecten van zilververbanden op experimentele modellen van biofilms hebben gesuggereerd dat zilver de bacteriële hechting kan verminderen en zo de biofilm matrix destabiliseren (57), maar doden ook bacteriën in de matrix en verhogen de gevoeligheid van bacteriën aan antibiotica (58-60).

Andere effecten van zilver

Sommige laboratorium studies hebben gesuggereerd dat zilver gunstige effecten op de wondgenezing kan hebben. Zo hebben sommige gevonden dat zilvernitraat, nanokristallijne zilver, en een aantal zilver-bevattende verbanden een anti-inflammatoire effecten hebben en bloedvatvorming (neovascularisatie) (24,28,52,61) aanmoedigen. De klinische relevantie van deze bevindingen is nog niet bekend.

4. WAT GEBEURT ER MET ZILVER?

Slechts een klein deel van het aangeboden zilver in een wonde, uit een verband is betrokken bij de antimicrobiële werking. Het meeste andere blijft binnen het verband of bindt aan eiwitten in de wonde of wonddebris (4, 52). Zeer weinig is systemisch geabsorbeerd (28).

Zelfs als systemisch geabsorbeerd, wordt zilver voornamelijk uitgescheiden via de gal in de faeces. Een aantal wordt ook uitgescheiden in de urine (24). Zilver is niet opgenomen in de centrale of perifere zenuwstelsel (24).

De belangrijkste rol voor antimicrobiële verbanden zoals zilver verbanden in de behandeling van wonden is:

- verminderen van de bacteriële belasting in acute of chronische wonden die geïnfecteerd zijn of waarbij genezing wordt verhinderd door micro-organismen
- fungeren als een antimicrobiële barrière voor acute of chronische wonden met een hoog risico op infectie of re-infectie(14).

Wanneer mag u zilververbanden niet gebruiken

- Bij het ontbreken van tekenen van gelokaliseerde (open of bedekt), verspreiding of systemische infectie
- Propere chirurgische wonden met een laag risico op infectie, bijvoorbeeld donor sites, gesloten chirurgische wonden
- Chronische wonden genezen zoals verwacht op basis van comorbiditeit en leeftijd
- Kleine acute wonden met een laag risico op infectie
- Patiënten die gevoelig zijn voor zilver of een van de andere componenten van het verband
- Wonden die behandeld worden met enzymatische producten
- Tijdens de zwangerschap of borstvoeding
- Als contra-indicatie door de fabrikant, bijvoorbeeld, sommige fabrikanten geven aan dat hun zilververbanden niet worden gebruikt tijdens magnetische resonantie beeldvorming (MRI), of aan / in de buurt van het lichaam dat radiotherapie ondergaat

De twee weken 'uitdaging'

Het is aanbevolen dat antimicrobiële verbanden twee weken moet worden gebruikt in eerste instantie en daarna moet de wonde, de patiënt en de aanpak worden geëvalueerd (16). De consensus groep heeft gesuggereerd dat deze initiële periode van twee weken kan gezien worden als periode van twee weken 'uitdaging', waarin de werkzaamheid van het zilververband kan worden beoordeeld.

Als na twee weken:

- er geen verbetering is in de wonde, maar blijvende tekenen van infectie - kan het klinisch gerechtvaardigd zijn, om de zilveren verbanden verder te gaan gebruiken met regelmatige beoordelingen

- de wond is verbeterd en de tekenen en symptomen van wondinfectie niet meer aanwezig zijn - het zilver verband dient te worden gestaakt

- er is geen verbetering - het zilver verband dient te worden gestaakt

Er moet overwogen worden om een ander verband met een ander antimicrobieel middel, te gebruiken of er kan overwogen worden om met een systemische antibiotica te werken.

Als de bacteriële belasting onder controle is en de wond verbetert, moet een niet-antimicrobiële verband worden overwogen.

profylactisch gebruik

Antimicrobiële verbanden, zoals zilverterbanden kunnen worden gebruikt als een barrière voor micro-organismen in wonden met hoog risico van infectie of opnieuw infecteren (69). Voorbeelden van dergelijke wonden kunnen onder meer brandwonden zijn, chirurgische wonden, decubitus dicht bij de anus, wonden met blootliggende bot, of wonden bij patiënten waarbij hun immuunsysteem ondermijnd is, patiënten die een slechte arteriële circulatie hebben, instabiele diabetes of neoplastische aandoeningen (69).

Er kan ook een rol weggelegd zijn voor antimicrobiële verbanden in het voorkomen van toegang van bacteriën aan medische apparatuur entry / exit-sites zoals tracheostomie's, extern geplaatst orthopedische pinnen, post-chirurgische drains, Thoracale drains, nefrostomie sondes, centraal veneuze lijnen, dialyse catheters, en epidurale catheters (70-74). Het gebruik van zilverterbanden op deze wijze, is nog niet volledig gedefinieerd en geëvalueerd.

Als een zilverenverband wordt gebruikt voor de profylaxie, moet de reden volledig worden gedocumenteerd in het dossier van de patiënt en het gebruik van het verband moet regelmatig herzien worden, bijvoorbeeld om de twee weken

5. Het kiezen van een zilverterband

Een onderscheid maken tussen de vele zilverterbanden die beschikbaar zijn kan verwarrend zijn. De verscheidenheid van antimicrobiële testmethoden en klinische eindpunten gebruikt in de studies zorgen ervoor dat het vergelijken van de gegevens erg complex is.

In de praktijk zijn de meest waarschijnlijke factoren, die de keuze beïnvloeden van een zilverterband de volgende :

- beschikbaarheid en de bekendheid

- de extra behoeften van de patiënt en de wonde, bijvoorbeeld de mate van exsudaatproductie en de conditie van het wondbed

- of een secundair verband nodig is

- voorkeur van de patiënt.

Zo zou een hoog absorptievermogen van belang zijn in de keuze bij een wonde die veel exsudaat produceert, de aanwezigheid van actieve koolstof zal vooral gebruikt worden bij sterk geurende wonden. Nog van belang zijn de therapietrouw, de pijn bij verbandwissels, onregelmatige wondbed, de duur van zilver beschikbaarheid, de kostprijs, ,

In het algemeen hebben zilververbanden de mogelijkheid om meerdere dagen zilver af te geven. Dus het verminderen van de noodzaak van frequente verbandwisselingen zal ook moeten in rekening worden gebracht.

Het kiezen van een zilververband : klinische bewijs en kosteneffectiviteit

Bij het kiezen van een zilververband, is het belangrijk om een balans te zoeken tussen de noden van de patiënt, de wonde en wondomgeving. Ook moeten de karakteristieken van het zilververband voldoen aan de andere noden, zoals exsudaatmanagement, kleefkracht, frequentie van verbandwissels, pijn, ...

Antimicrobiële werkzaamheid - in vitro BEWIJS

Zilver is in vitro antimicrobiëel actief tegen een breed scala van micro-organismen, inclusief resistente vormen zoals MRSA en VRE en schimmels en anaeroben (6,75-77). De technieken die worden gebruikt om antimicrobiële werkzaamheid te testen (zie tabel 1, pagina 9) zijn vaak niet gestandaardiseerd (64), zodat vergelijkingen tussen de verschillende onderzoeken niet mogelijk is of kan leiden tot onjuiste conclusies.

Bij directe vergelijkingen van de verschillende verbanden is gebleken dat er verschillen zijn in zilveragehalte, zilver beschikbaarheid, en de omvang en de mate van antibacteriële activiteit (53, 56,76,78). Een studie vond geen verband tussen zilver inhoud of de hoeveelheid zilver vrijgegeven en antimicrobiële activiteit in een in vitro dissolutie-test, waaruit blijkt dat zilver ontbinding van een verband geen voorspeller is van antimicrobiële activiteit (56).

Andere studies hebben geconcludeerd dat, hoewel de zilver hoeveelheid belangrijk is, vele andere factoren ook een rol spelen.

Zoals de verdeling van het zilver in het verband, de beschikbaarheid van zilver uit het verband, het vermogen van een verband nauw contact te hebben met het wondoppervlak (verband vervormbaarheid), het vermogen om vocht op te nemen (53, 79,80).

In vitro testen van de antimicrobiële werkzaamheid van zilververbanden zijn waarschijnlijk niet representatief voor hun prestatie in een wonde, door de complexiteit van de wonde zelf en de omgeving.

Klinisch Bewijs

Zilververbanden zijn beoordeeld in veel verschillende soorten studies. RCT's zijn uitgevoerd bij een reeks van acute en chronische wonden met een aantal verschillende eindpunten. Sommige studies hebben geoordeeld dat zilververbanden een positieve effecten op de wondgenezing (49,81-91) hebben, terwijl anderen geen significant verschil vonden ten opzichte van andere(1, 92).

Het is moeilijk om studies te interpreteren en te vergelijken, zeker met het kleine aantal patiënten in sommige studies. Er is een brede waaier inclusiecriteria, studie protocollen en eindpunten gebruikt. Het is dan ook niet verwonderlijk dat sommige systematische reviews en meta-analyses (zie tabel 3, pagina 16) tot verschillende conclusies komen of er niet in slagen om voldoende vergelijkbare gegevens te vinden.

Geldigheid van de eindpunten

Veel van de studies van zilververbanden hebben eindpunten met betrekking tot genezing opgenomen. Echter, meer geschikte eindpunten voor zilververbanden hebben betrekking op het meten van microbiële belasting of beoordeling van de klinische indicatoren van infection (16).

Sommige RCT's met betrekking tot zilverterbanden hebben gebruik gemaakt van deze eindpunten:

- bacteriologische eindpunten - een zilverterband met actieve kool bleek in laboratoriumonderzoek, de bacteriële belasting aanzienlijk te hebben verminderd ten opzichte van een controle schuimverband ($p < 0,05$) (90). Een andere studie vergeleek een zilverterband met SSD. Daaruit bleek dat beide vergelijkbaar reductie bewerkten van de bacteriële colonisatie (93). Een andere studie van een zilveren alginaat ten opzichte van een gewone alginaat vond dat de bacteriologische belasting gereduceerd was bij het zilverterband (94)

klinische indicatoren van een infectie –

een studie die vooraf specifieke indicatoren van de infectie onderzocht, stelde vast dat de wonden behandeld met een zilverterband geen tekenen van zware bacteriële kolonisatie hadden na vier of acht weken van de behandeling in vergelijking met de controlegroep ($p < 0,05$) (83). Een andere kleine studie, die klinische infectie scores gebruikt, vond geen significant verschil tussen een zilverterband en een controle verband na twee weken van de behandeling en observation (94).

Niveaus van bewijs

RCT's worden gewoonlijk gezien als een hoog niveau van bewijs, omdat randomisatie het risico van systematische fouten minimaliseert en het placebo-effect tegengaat. Helaas, multicenter RCT's zijn duur en tijdrovend, en worden dus minder uitgevoerd (30). De beoordeling van de werkzaamheid dient te worden onderzocht op een andere manier, zoals de observationele studies, en de expertopinie en het patiëntadvies. Deze benadering wordt ook overwogen in andere gebieden van de geneeskunde (95).

VULCAN studie

Een bijzonder invloedrijke en controversiële studie van zilverterbanden is de VULCAN studie (1, 7). Bij deze gerandomiseerde studie van 213 patiënten met veneuze ulcera werden een aantal patiënten behandeld met zilver bevattende verbanden of een arts geselecteerde niet-antimicrobieel controle verband. De belangrijkste gemeten uitkomst was de mate van volledige genezing na 12 weken. De studie concludeerde dat er geen statistisch significant verschil was tussen het gebruik van zilver bevattende verbanden en de controle verbanden.

Hier werd gekeken naar genezing, tijd van heling en herval. De kosten-effectiviteitsanalyse vond een hogere kost met het gebruik van zilveren verbanden.

Velen vonden de conclusies van deze studie misleidend (18-20).

De belangrijkste kritiek is dat de studie de zilverterbanden niet gebruikt volgens de huidige aanbevelingen, en daarom geen klinisch relevante informatie kan geven over de werkzaamheid.

- Zilver verbanden worden geïndiceerd voor de behandeling van de wonden die een hoge bacteriële belasting hebben, of om infectie te voorkomen in de wonden met een hoog risico. De studie maakte geen melding van risico van infectie, en de wonden werden klinisch niet beoordeeld op microbiologisch activiteit.

- Zilver verbanden zijn niet bedoeld om gebruikt te worden voor langere tijd, met name als infectie niet aanwezig is. In de studie werden ze toegepast gedurende 12 weken

- Het doel van de zorg bij het gebruik van zilver verbanden is niet de wondgenezing, het is de controle van de wonde op bacteriële belasting. Wondgenezing is daarom geen passende evaluatie van de werkzaamheid.

De conclusie dat routinematig gebruik van zilververbanden in veneuze ulcera niet gerechtvaardigd kan worden is daarom niet verwonderlijk. Het is echter jammer dat de bevindingen van de studie zijn veralgemeend om te suggereren dat zilververbanden niet werken.

6. Kosten-baten analyse

Grondige beoordeling van de kosteneffectiviteit van een medische handeling, is ingewikkeld en er zijn een groot aantal factoren die kunnen bekeken worden. Daaronder vallen het gebruik van hulpmiddelen, kwaliteit van leven, economische parameters zoals de mogelijkheid om te werken, ...en idealiter zouden klinische trials apart moeten worden uitgevoerd. (44).

Een aantal studies hebben aangetoond dat zilververbanden worden geassocieerd met factoren die voordelig kunnen zijn in termen van kosteneffectiviteit, bijvoorbeeld:

- minder tijd om wonden te helen (81, 96)
- korter ziekenhuisverblijf (50, 51)
- verminderde frequentie van verbandwissels (48, 49)
- verminderde behoefte aan pijnmedicatie tijdens de verbandwissels (48)
- minder MRSA bacteriëmie als gevolg van MRSA-geïnfecteerde wonden (97).

Een formele kosten-batenanalyse van zilver verbanden is nodig. Echter, een retrospectieve studie van de ziekenhuiskost voor brandwondenpatientjes in een pediatrische afdeling, vond dat de totale kosten en directe kosten significant lager waren bij patiënten behandeld met een zilver Hydrofiber dan voor degenen die behandeld werden met een SSD (p <0,05 voor beide) (50).

Ook een andere RCT vond dat bij de behandeling van brandwondenpatiënten met een zilver Hydrofiber verband de kosten aanmerkelijk minder waren dan bij de behandeling met SSD (81).

In de praktijk is de terugbetaling van de gezondheidszorg in compartimenten verdeeld. Met als gevolg dat kosten voor de tijd aan klinische zorg apart gehouden worden van het materiaal. Dit betekent dat als een verband een besparing kan teweeg brengen door een reductie in de helingstijd en verpleegtijd, dit niet wordt gekozen omdat er goedkopere verbanden op de markt zijn.

Mensen die moeten instaan voor het budget van de gezondheidszorg zouden moeten in staat zijn om ruimer te kijken dan producten, maar ook helingstijd, verblijf in het ziekenhuis of verpleegkosten er ook in te verwerken.

Geert Vanwalleghem
CNS Wondzorg, decubitus- en valpreventie
H.-Hartziekenhuis Roeselare-Menen vzw
Wilgenstraat 2
8800 Roeselare
tel: 051/233875
gvanwalleghem@hhr.be

REFERENCES

1. Michaels JA, Campbell B, King B, et al. Randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis of silver-donating antimicrobial dressings for venous leg ulcers (VULCAN trial). *Br J Surg* 2009; 96(10): 1147-56.
2. Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT. Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24(1): CD005486.
3. Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT, Vermeulen H. Topical silver for preventing wound infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 17(3): CD006478.
4. Lansdown ABG. A review of the use of silver in wound care: facts and fallacies. *Br J Nurs* 2004; 13(6): S6-S19.
5. White RJ, Cooper R. Silver sulphadiazine: a review of the evidence. *Wounds UK* 2005; 1: 51-61.
6. Woodward M. Silver dressings in wound healing: what is the evidence? *Primary Intention* 2005; 13(4): 153-60.
7. Michaels JA, Campbell WB, King BM, et al. A prospective randomised controlled trial and economic modelling of antimicrobial silver dressings versus non-adherent control dressings for venous leg ulcers: the VULCAN trial. *Health Technol Assess* 2009; 13(56): 1-114, iii.
8. Silver-releasing dressings in treating chronic wounds. SBU Alert Report No 2010-02. Available from: www.sbu.se/alert (accessed 22 December 2011).
9. White R. Silver-containing dressings: availability concerns. *Ostomy Wound Manage* 2010; 56: 6-7.
10. White R, Kingsley A. Silver dressings the light of recent clinical research: what can be concluded? *Wounds UK* 2010; 6(2): 157-58.
11. Dai T, Huang Y-Y, Sharma SK, et al. Topical antimicrobials for burn wound infections. *Recent Pat Antinfec Drug Discov* 2010; 5(2): 124-51.
12. Coates AR, Halls G, Hu Y. Novel classes of antibiotics or more of the same? *Br J Pharmacol* 2011; 163(1): 184-94.
13. Percival SL, Bowler P, Russell D. Bacterial resistance to silver in wound care. *J Hosp Inf* 2005; 60: 1-7.
14. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). *Principles of best practice: Wound infection in clinical practice. An international consensus*. London: MEP Ltd, 2008. Available from www.woundsinternational.com (accessed 15 December 2011).
15. Lipsky BA, Hoey C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Clinical Practice* 2009; 49: 1541-49.
16. Best Practice Statement: The use of topical antiseptic/antimicrobial agents in wound management. 2nd edition. *Wounds UK*, London: 2011.
17. Enoch S, Price P. Should alternative endpoints be considered to evaluate outcomes in chronic recalcitrant wounds? *World Wide Wounds*, 2004. Available from: <http://www.worldwidewounds.com/2004/october/Enoch-Part2/Alternative-Endpoints-To-Healing.html> (accessed 6 Jan 2012).
18. Leaper D, Drake R. Should one size fit all? An overview and critique of the VULCAN study on silver dressings. *Int Wound J* 2011; 8(1): 1-4. doi: 10.1111/j.1742-481X.2010.00766.x.
19. White R, Cutting K, Ousey K, et al. Randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis of silver-donating antimicrobial dressings for venous leg ulcers (VULCAN trial) (*Br J Surg* 2009; 96: 1147-1156). *Br J Surg* 2010; 97(3): 459-60.
20. Gottrup F, Apelqvist J. The challenge of using randomized trials in wound healing. *Br J Surg* 2010; 97: 303-4.
21. Lo S-F, Hayter M, Chang C-J, et al. A systematic review of silver-releasing dressings in the management of infected chronic wounds. *J Clin Nurs* 2008; 17: 1973-85.
22. Lo S-F, Chang C-J, Hu W-Y, et al. The effectiveness of silver-releasing dressings in the management of non-healing chronic wounds: a meta-analysis. *J Clin Nurs* 2009; 18: 716-28.
23. Carter MJ, Tingley Kelley K, Warriner RA. Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 668-79.
24. Lansdown ABG. A pharmacological and toxicological profile of silver as an antimicrobial agent in medical devices. *Adv Pharm Sci* 2010; 2010:910686. Epub 2010 Aug 24.
25. 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.
26. Kwon HB, Lee JH, Lee SH, et al. A case of argyria following colloidal silver ingestion. *Ann Dermatol* 2009; 21(3): 308-10.
27. Thompson R, Elliott V, Mondry A. Argyria: permanent skin discoloration following protracted colloid silver ingestion. *BMJ Case Rep* 2009; 2009. pii: bcr08.2008.0606.
28. Wilkinson LJ, White RJ, Chipman JK. Silver and nanoparticles of silver in wound dressings: a review of efficacy and safety. *J Wound Care* 2011; 20(11): 543-49.
29. Burd A, Kwok CH, Hung SC, et al. A comparative study of the cytotoxicity of silver-based dressings in monolayer cell, tissue explant, and animal models. *Wound Repair Regen* 2007; 15(1): 94-104.
30. Leaper DJ. Silver dressings: their role in wound management. *Int Wound J* 2006; 3: 282-94.
31. Olson ME, Wright JB, Lam K, Burrell RE. Healing of porcine donor sites covered with silver-coated dressings. *Eur J Surg* 2000; 166(6): 486-89.
32. Ip M, Lui SL, Chau SS, et al. The prevalence of resistance to silver in a burns unit. *J Hosp Infect* 2006; 63(3): 342-44.
33. Lansdown ABG, Williams A. Bacterial resistance to silver in wound care and medical devices. *J Wound Care* 2007; 16(1): 15-19.
34. Percival SL, Woods E, Nutekpor M, et al. 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.
35. 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): 325-29.
36. Toy LW, Macera L. Evidence-based review of silver dressing use in chronic wounds. *J Am Acad Nurse Pract* 2011; 23: 183-92.
37. Woo KY, Ayello EA, Sibbald RG. SILVER© versus other antimicrobial dressings: best practices! *Surg Technol Int* 2008; 17: 50-71.
38. Silver dressings - do they work? *DTB* 2010; 48(4): 38-42.
39. Sütterlin S, Tano E, Bergsten A, et al. Effects of silver-based wound dressings on bacterial flora in chronic leg ulcers and its susceptibility *in vitro* to silver. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 34-39.
40. Chopra I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern? *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 587-90.
41. Wang XQ, Kempf M, Mott J, et al. Silver absorption on burns after application of ACTICOAT: data from pediatric patients and a porcine burn model. *J Burn Care Res* 2009; 30(2): 341-8.

42. Denyer J. Epidermolysis bullosa and silver absorption in paediatrics. Free paper. Wounds UK Conference, Harrogate, 2009.
43. White RJ, Fumarola S, Denyer J. Interim advice on silver dressings in neonatal/paediatric wound and skin care. *J Wound Care* 2011; 20(4): 192.
44. Leaper D. An overview of the evidence on the efficacy of silver dressings. In: The Silver Debate. *J Wound Care* 2011; Suppl: 8-14.
45. White RJ, Fumarola S, Denyer J. Interim advice on silver dressings in paediatric wound and skin care. *Br J Nurs* 2011; 20(11): S11.
46. Silver toxicity and resistance in wound care. Argentum LLC, 2010.
http://www.silverion.com/studies/Silver_Toxicity_and_Resistance_In_Wound_Care.pdf (accessed 9 January 2012).
47. Templeton S. Management of chronic wounds: the role of silver-containing dressings. *Primary Intention* 2005; 13(4): 170-79.
48. Caruso DM, Foster KN, Blome-Eberwein SA, et al. Randomized clinical study of Hydrofiber dressing with silver or silver sulfadiazine in the management of partial thickness burns. *J Burn Care Res* 2006; 27(3): 298-309.
49. Opananon S, Muangman P, Namviriyachote N. Clinical effectiveness of alginate silver dressing in outpatient management of partial-thickness burns. *Int Wound J* 2010; 7(6): 467-71.
50. Paddock HN, Fabia R, Giles S, et al. A silver impregnated antimicrobial dressing reduces hospital costs for pediatric burn patients. *J Paediatr Surg* 2007; 42(1): 211-13.