

Silverförband vid behandling av kroniska sår

SBU ALERT-RAPPORT NR 2010-02 • 2010-03-03 • WWW.SBU.SE/ALERT



Sammanfattning och slutsatser

SBU:s bedömning av kunskapsläget

Silverförband används vid behandling av kroniska (svårläkta/långsamt läkande) sår, dvs sår som inte läker inom förväntad tid. Vanliga orsaker till kroniska sår är försämrad blodcirkulation eller infektion i såret. Syftet med silverförband är att silvret ska minska mängden bakterier i såret och därmed påskynda läkningen.

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns någon skillnad mellan silverförband och förband utan silver när det gäller effekter på andel läkta sår, sårstorlek, smärta, livskvalitet, andel infektioner och antibiotikaförbrukning vid behandling av kroniska sår. Orsaken är att det finns för få studier av tillräcklig kvalitet. De studier som granskats har inte identifierat allvarliga biverkningar eller komplikationer relaterade till silverförbanden, men studierna hade inte lagts upp för att specifikt studera detta.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om silverförbandens kostnadseffektivitet, då det finns för få studier.
- Det saknas kontrollerade studier av silverförbandens effekt på bakterier i kroniska sår.
- Det behövs väldegnade studier för att klargöra effekten av silverförband och på vilka indikationer behandlingen är lämplig vid kroniska sår. Det är viktigt att beakta risken för utveckling av bakterier som är resistenta mot antibiotika samt risken för negativa miljöeffekter vid användning av silverförband. Tills vidare bör därför silverförband användas endast inom ramen för kontrollerade studier eller med annan systematisk uppföljning och sammanställning av effekten.

Behandlingsmetod och målgrupp

Silver har under lång tid använts inom sjukvården för behandling av olika infektioner. Idag används förband och krämer som innehåller silver främst vid behandling av kroniska sår och brännskador. Silverförband innehåller silver (vanligtvis i form av salt eller nanopartiklar) som frisätts som positivt laddade joner vid kontakt med vätska. Syftet är att silvret ska minska bakteriehalten i såret och därmed underlätta läkningsprocessen. Användning av silverförband har ifrågasatts eftersom silver är en tungmetall med giftiga egenskaper, som kan medföra risker för människors hälsa, samt för djur och natur. En annan risk som har diskuterats är att bakterier kan utveckla resistens mot silver och att denna resistens kan vara kopplad till resistens mot antibiotika.

Den målgrupp för behandling med silverförband som har studerats i denna utvärdering är patienter med kroniska sår.

Frågor

- Vilka effekter har silverförband vid behandling av kroniska sår på andel läkta sår, sårstorlek, smärta, livskvalitet, andel infektioner och antibiotikaförbrukning?
- Vad kostar sårbehandling med silverförband? Är behandlingen kostnadseffektiv?
- Har silver en antibakteriell effekt i såret vid användning av silverförband?
- Finns det risk för att bakterier utvecklar resistens mot silver och antibiotika?

Patientnytta

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt* för slutsatser om silverförbands effekt på andel läkta sår, sårstorlek, smärta, livskvalitet, antal infektioner och antibiotikaförbrukning vid behandling av kroniska sår.

Fortsätter på nästa sida

Sex randomiserade kontrollerade studier har inkluderats i denna utvärdering. Två av dessa bedöms ha medelhög kvalitet och ligger till grund för slutsatserna. Övriga fyra studier bedöms ha låg kvalitet. Den ena studien av medelhög kvalitet visar på en större förbättring avseende sårstorlek i den grupp som fått behandling med silverförband. Den andra studien visar ingen skillnad mellan silverförband och förband utan silver avseende andel läkta sår och livskvalitet. Inga allvarliga biverkningar eller komplikationer relaterade till silverförbanden har identifierats i de studier som granskats.

Det saknas kontrollerade studier där man undersökt silverförbands effekt på bakterier i kroniska sår.

Silverresistens och dess bakomliggande mekanismer har dokumenterats i experimentella och kliniska studier, men den kliniska betydelsen av dessa fynd är oklar. Likaså har man experimentellt visat att bakterier som utsatts för silver kan utveckla antibiotikaresistens, eftersom de mekanismer bakterier använder för utveckling och spridning av silverresistens i viss utsträckning är desamma som bakterierna använder vid utveckling av antibiotikaresistens.

Ekonomiska aspekter

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt* för slutsatser om silverförbandens kostnadseffektivitet.

*Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlaget som en slutsats grundas på;

Evidensstyrka 1 – starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två oberoende studier med hög kvalitet eller en god systematisk översikt.

Evidensstyrka 2 – måttligt starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av en studie med hög kvalitet och minst två studier med medelhög kvalitet.

Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhög kvalitet.

Otillräckligt vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras eftersom identifierade studier är för få eller av otillräcklig kvalitet.

Motsägande vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras när det finns studier som har samma kvalitet men vilkas resultat är motstridiga.

Silverförband vid behandling av kroniska sår

Rapporten är framtagen av SBU i samarbete med:

- **Anna-Christina Ek**, professor emeritus i vårdvetenskap, Hälsouniversitetet Linköping,
- **Margareta Lindgren**, universitetslektor i omvårdnad, Hälsouniversitetet Linköping,
- **Åsa Melhus**, överläkare och universitetslektor i klinisk bakteriologi, Uppsala universitet.

Rapporten har granskats av:

- **Christina Lindholm**, professor i klinisk omvårdnad, Högskolan Dalarna, Falun,
- **Folke Sjöberg**, överläkare och professor i brännskadevård, Hälsouniversitetet Linköping.

Projektledare:

- **Karin Rydin**, SBU, rydin@sbu.se

Problembeskrivning

De flesta människor drabbas någon gång av sår, och sårbehandling är en av de vanligaste åtgärderna i alla vårdformer. Det normala är att sårsläkning är okomplicerad, men i vissa fall stannar läkningsprocessen upp vilket orsakar lidande för de drabbade och stora kostnader för samhället [1,2]. Att leva med ett kroniskt (svårläkt/långsamt läkande) sår påverkar individens livskvalitet negativt såväl fysiskt, psykiskt som socialt. Studier visar att den mest påtagliga upplevelsen i samband med kroniska sår är en intensiv och långvarig smärta [3,4]. Problem med obehaglig lukt, läckage från såret och påverkan på rörelseförmågan är också vanligt vid kroniska sår. Det är mot denna bakgrund viktigt att förebygga uppkomsten av dessa sår men också att öka läkningsfrekvensen, förhindra komplikationer och förkorta vårdtiderna för de drabbade.

Sår delas vanligen in i akuta sår och kroniska sår. Akuta sår uppstår efter operation eller yttre skador. Läkningsproblem uppstår sällan vid akuta sår, och tid till sårsläkning kan som regel förutses såvida inte vävnadsskadan är mycket omfattande eller såret blir infekterat. Vid kroniska sår hämmas läkningsprocessen och vävnadens anatomi och funktion återställs inte inom förväntad tidsram. Ett kroniskt sår kan också vara ett sår som läker men utan att ge ett funktionellt hållbart resultat. Vanliga orsaker till kroniska sår är diabetes, cirkulationsnedsättning, inflammation, infektion i såret, nedsatt förmåga att röra sig och undernäring. I de kroniska såren, till skillnad från de akuta, måste en större mängd vävnad nybildas. Exempel på kroniska sår är diabetessår, venösa bensår, och ischemiska sår såsom trycksår och arteriella bensår [5–7].

Kroniska sår är som regel tillfälligt förorenade av bakterier. Om bakterierna i såret har vidhäftat till patientens celler och förökar sig är såret koloniserat. Hypoteser om vilken betydelse koloniseringen har för sårsläkningen sträcker sig från skadande till fördelaktig beroende på vilka arter av bakterier som finns i såret och hur många de är [8]. Begreppet kritisk kolonisering beskrivs som ett mellanstadium mellan kolonisering och infektion [8,9]. Stadiet karakteriseras av att utseendet på nybildad vävnad i såret är förändrat, men övriga kliniska symtom kan saknas. Det enda symtomet kan vara fördröjd sårsläkning. Sårinfektion innebär att antalet bakterier är större samt att antalet arter är flera och aktivare än vad patientens immunförsvar klarar av. Kliniska symtom på sårinfektion är ökad lokal smärta, stor ökning av sårsekret, illaluktande sårhåla, rodnad, missfärgning i vävnaden omkring såret, missfärgad granulationsvävnad och feber. Om infektionen tilltar invaderas vävnaden och infektionen sprider sig [1,5,8]. Under senare år har även en mikrobiologisk definition på sårinfektion börjat användas där $>10^5$ "colony forming units" (CFU)/gram vävnad anses vara tecken på infektion [8]. I praktiken kan skillnaden mellan kolonisering och infektion i ett kroniskt sår vara mycket svår att avgöra. I studier på patienter med sår varierar ofta definitionen av när en infektion föreligger, och såväl inklusionskriterier som beskrivningen av det ingående patientmaterialet kan vara otydliga.

Silver har sedan länge använts för behandling av olika infektionssjukdomar inom hälso- och sjukvården. Idag används förband och krämer som innehåller silver främst vid behandling av kroniska sår och brännskador [2,10]. Det finns ett stort antal olika sorters förbandsmaterial tillgängliga på marknaden, och det är svårt för vårdpersonalen att välja de förband som lämpar sig bäst för den enskilde individen, särskilt om det finns oklarhet kring om det sår som ska behandlas är förorenat, kritiskt koloniserat eller infekterat. Samtidigt har också kraven på evidens för olika behandlingsmetoder skärpts.

Frågor och avgränsningar

- Vilka effekter har silverförband vid behandling av kroniska sår på andel läkta sår, sårstorlek, smärta, livskvalitet, andel infektioner och antibiotikaförbrukning?
- Vad kostar sårbehandling med silverförband? Är behandlingen kostnadseffektiv?
- Har silver en antibakteriell effekt i såret vid användning av silverförband?
- Finns det risk för att bakterier utvecklar resistens mot silver och antibiotika?

Vid bedömning av effekten av silverförband inkluderas randomiserade, kontrollerade studier och systematiska översikter. Studierna ska ha jämfört förband som innehåller silver med likvärdiga förband utan silver vid behandling av kroniska sår. Akuta sår, t ex efter operation eller yttre skador som brännskador, ingår inte i denna utvärdering.

I rapporten belyses även biverkningar, komplikationer, etiska aspekter och förbandens användarvänlighet. Miljöaspekter kring avfallshantering tas också upp. Vidare redovisas en undersökning av nuvarande användning av silverförband i Sverige.

Beskrivning av den utvärderade metoden

Silverförband innehåller silveratomer, vanligtvis i form av salt eller nanopartiklar, som frisätts som positivt laddade joner (Ag⁺) vid kontakt med vätska (se Faktaruta 1). Det finns flera olika sorters silverförband på marknaden och mängden tillsatt silver i förbanden varierar mellan olika fabriker från cirka 0,075 till 5 mg/cm². Silverkoncentrationen i förbandet står inte alltid i relation till mängden silver som frisätts i såret. Hur mycket silver som frisätts från förbandet skiljer sig åt mellan olika typer av silverförband. Vilken betydelse koncentrationen av frisatt silver har för effekten i såret är oklart.

Silverförband är en medicinteknisk produkt med CE-märkning, vilket innebär att tillverkaren eller importören intygar att produkten uppfyller EU:s grundläggande hälso-, miljö- och säkerhetskrav och att produkten därmed får marknadsföras inom EU. Medicintekniska produkter granskas inte av en svensk myndighet innan de introduceras på den svenska marknaden. Läkeemedelsverket ansvarar för att övervaka de medicintekniska produkter som används i Sverige.

Målgrupp

Den målgrupp för behandling med silverförband som har studerats i denna utvärdering är patienter med kroniska sår. Det är svårt att uppskatta målgruppens storlek. I en studie från Uppsala år 1996 beräknades förekomsten av kroniska sår i befolkningen baserat på hur många som fick behandling för kroniska sår [24]. Ben- och fotsår förekom hos 0,14 procent av befolkningen medan förekomsten av trycksår och andra typer av kroniska sår var 0,04 respektive 0,06 procent. I en studie genomförd 2006 på äldreboenden i Västra Götaland hade 8 procent av de 17 477 äldre personerna omlägningskrävande sår, t ex bensår [25].

Silverförband kan enligt producenterna användas för behandling av såväl infekterade sår som sår utan infektion.

Relation till andra metoder

Silverförband är ett alternativ till vanliga förband utan tillsats av silver såsom alginatförband, hydrofiberförband, hydrokolloid- och polyuretanskumförband samt luktabsorberande förband, vid behandling av kroniska sår.

Faktaruta 1 Silver – antibakteriell effekt.

Silver är en giftig tungmetall vars bakterieavdödande eller antibakteriella effekt har varit känd sedan länge. I metallisk form saknar silver i stort sett bakterieavdödande effekt, men i närvaro av vatten eller kroppsvätskor kan små mängder reaktiva joner frigöras. Frisättningen av joner är direkt avgörande för den antibakteriella aktiviteten [11], och frisättningen ökar om man istället för metalliskt silver använder silversalter eller silver i nanopartikelform. Det är i dessa former man brukar återfinna silvret i förband.

Silver i jonform verkar antibakteriellt genom att:

- skada cellmembranen
- störa cellens energiproduktion
- förhindra celledelningen
- bilda olösliga föreningar med bl a proteiner och därmed göra dessa obrukbara för bakteriecellen [12–16].

Det finns en rad faktorer som kan påverka silverjonernas antibakteriella effekt. I närvaro av t ex serum och lite högre elektrolytkoncentrationer, i synnerhet klorid och fosfat, minskar aktiviteten hos silverjoner [17–21]. Detta beror bl a på att endast fria silverjoner är aktiva. Genom att silverjonerna reagerar med proteiner och andra ämnen som finns i miljön minskar tillgången på fria silverjoner [11], och i sårvätska kan silverjoner snabbt bindas upp pga detta. I kroniska sår finns ofta en låg syrehalt i kombination med förekomst av antioxidanter, vilket påverkar silverjonernas aktivitet då den antibakteriella effekten har visats vara förknippad med giftiga syreprodukter [22,23].

Tillgången på reaktiva silverjoner i såret är beroende av egenskaper hos både silverförbanden och såret i sig. Även om förbanden innehåller samma mängd silver kan den antibakteriella aktiviteten variera kraftigt pga skillnader i sättet att leverera silverjoner, tillgängliga silverkoncentrationer, samt hur länge silverjoner frisätts. När aktivitet och resistens hos olika antibiotika studeras använder man sig av internationellt accepterade och standardiserade metoder. För silver saknas sådana metoder och undersökningar försvåras när silvret finns inne i ett förband.

Patientnytta

Hälsoeffekter

Sex randomiserade kontrollerade studier har inkluderats i denna utvärdering (se Tabell 1). Den sammantagna bedömningen av studierna är att två har medelhög kvalitet [26,27] och att fyra har låg studiekvalitet [28–31]. De två studierna av medelhög kvalitet ligger till grund för slutsatserna avseende effekten av silverförband.

Fyra av studierna har undersökt effekten av silverförband vid behandling av bensår [26–29], en har studerat effekten vid behandling av bensår eller trycksår [30] och i en studie studerades patienter med diabetes och icke-ischemiska fotsår [31]. Alla studier utom en [29] är multicenterstudier och fyra [27,28,30,31] är finansierade av företag som tillverkar silverförband. I studierna har man använt olika typer av förband med varierande koncentration av tillsatt silver.

Inklusionskriterierna i en av studierna omfattar sårinfektion utan specificerade kliniska symtom [29]. Tre studier har klinisk infektion som exklusionskriterium [27,28,30] och samtidigt inklusionskriterier i form av symtom som lokal smärta, ökad sårsekretion, illaluktande sårhåla, rodnad och värme i vävnaden omkring såret och missfärgad granulationsvävnad, vilka är symtom på kritisk kolonisering eller infektion [5,8]. Två av studierna [26,31] nämner varken klinisk infektion eller symtom på klinisk infektion som inklusionskriterium i studien.

Beskrivningen av hur randomiseringsprocessen har gått till är bristfällig i flera av studierna. Detta gäller även jämförbarhet mellan deltagande centra vid inklusion av studiedeltagare och mätning av utfallsmått. Endast en av studierna har blindad resultatbedömning [27]. De primära utfallsmåtten i studierna är andel läkta sår, förändring av sårstorlek i kvadratcentimeter och en studie [30] har förändringar i poäng på en modifierad variant av ASEPSIS-skalan under de två första behandlingsveckorna som primärt utfallsmått. Studierna har behandlingstider mellan 4 och 12 veckor. Studierna har sammanfattats i Tabell 1 och en beskrivning av varje studie följer nedan.

Randomiserade kontrollerade studier av medelhög kvalitet

I en engelsk multicenterstudie [26] randomiserades 213 patienter med venösa bensår till behandling med silverförband eller till behandling med likvärdigt förband utan silver i upp till 12 veckor. Båda grupperna fick dessutom behandling med kompressionsförband. Randomiseringen var stratifierad baserat på sårens storlek (diameter 1–3 cm och >3 cm) och på behandlingscentra. I studien användes flera olika fabrikat av förband enligt en på förhand godkänd lista. Vid uppföljning efter 12 veckor hade 62 sår

(59,6 procent) läkt i den grupp som fått behandling med silverförband jämfört med 59 sår (56,7 procent) i kontrollgruppen. Skillnaden mellan grupperna var inte statistiskt signifikant. Inte heller vid uppföljning efter sex månader respektive ett år fanns någon skillnad i läkningsfrekvens mellan grupperna. De faktorer som var avgörande för sår-läkningen var behandlingscentra, ålder och kön.

Studien av Lazareth och medarbetare [27] är en fransk multicenterstudie. I studien randomiserades 102 patienter med venösa bensår till fyra veckors behandling med silverförband eller till behandling med likvärdigt förband utan silver. Efter de fyra första veckorna följdes deltagarna upp avseende bl a förändring i sårstorlek. Därefter behandlades samtliga deltagare i ytterligare fyra veckor med förbandet som inte innehöll silver. Vid uppföljning efter åtta veckor var minskningen i sårstorlek i medeltal 8,1 cm² hos dem som fått behandling med silverförband jämfört med kontrollgruppen där motsvarande siffra i medeltal var 1 cm². Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant. Studien har ett relativt stort bortfall (27 procent) som är ojämnt fördelat mellan interventions- och kontrollgrupp. Det var betydligt fler i kontrollgruppen (20 patienter) än i behandlingsgruppen (8 patienter) som föll bort från studien.

Randomiserade kontrollerade studier av låg kvalitet

I en multicenterstudie [28] randomiserades 129 patienter med kroniskt venöst eller venöst/arteriellt bensår till att behandlas med silverförband eller ett förband utan silver under fyra veckor. Efter fyra veckors behandling hade fem sår läkt i respektive grupp. I den grupp som fått behandling med silverförband var den genomsnittliga minskningen av sårstorlek 3,4 cm² och i kontrollgruppen var minskningen 2,3 cm². Den relativa minskningen av sårstorlek (baserad på medianvärde) var statistiskt signifikant större i den grupp som behandlats med silverförband (45 procent) än i kontrollgruppen (25 procent).

I en grekisk studie [29] randomiserades 42 patienter med venösa bensår till att få behandling med silverförband eller förband utan silver under nio veckor. Efter slutförd behandling hade 17 sår (81 procent) i den grupp som fått behandling med silverförband läkt jämfört med 10 sår (48 procent) i kontrollgruppen. Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant. Tio patienter i gruppen med silverbehandling med svår eller moderat smärta var smärtfria efter tre veckor och 21 (100 procent) var smärtfria efter nio veckor. I kontrollgruppen blev fyra patienter smärtfria efter fyra veckor och 13 (62 procent) var smärtfria när studien avslutades efter nio veckor.

Studien av Meaume och medarbetare [30] är en fransk multicenterstudie där 101 patienter med bensår eller

trycksår randomiserades till behandling med silverförband eller förband utan silver under fyra veckor. Vid uppföljning efter behandlingstidens slut hade sårstorleken i genomsnitt minskat med 8,9 cm² hos de patienter som fått behandling med silverförband jämfört med en minskning på 4,4 cm² i kontrollgruppen. Skillnaden mellan grupperna var inte statistiskt signifikant. Länkingshastighet uttryckt i cm²/dag var statistiskt signifikant högre i gruppen som behandlades med silver än i kontrollgruppen. Det fanns ingen skillnad mellan grupperna avseende användning av systemisk antibiotika.

I en europeisk multicenterstudie [31] randomiserades 134 patienter med icke-ischemiska fotsår och diabetes typ 1 eller 2 till att få behandling med silverförband eller

förband utan silver under åtta veckor. Efter åtta veckors behandling hade 21 sår (31 procent) läkt i gruppen som fått silverförband jämfört med 15 (22 procent) i kontrollgruppen. Skillnaden mellan grupperna var inte statistiskt signifikant. Sårjupet minskade statistiskt signifikant mer i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen.

Systematiska översikter

Det finns flera publicerade systematiska översikter med liknande men inte identiska inklusionskriterier som i denna utvärdering [2,32–34]. Efter publiceringen av översikterna har det dessutom tillkommit ytterligare randomiserade kontrollerade studier. Ingen av dessa tidigare systematiska översikter har därför inkluderats och kvalitetsbedömts i denna utvärdering.

Tabell 1 Sammanfattning av inkluderade studier.

Författare År, ref Land	Studiedesign Bortfall	Antal patienter i interventions- resp kontrollgrupp	Resultat i inter- ventions- resp kontrollgrupp	Studiekvalitet Kommentarer
Michaels et al 2009 [26] England	RCT Multicenter <u>Studiedeltagare</u> • Patienter som haft bensår under minst 6 veckor <u>Exklusionskriterier</u> • Insulinkontrollerad diabetes • Graviditet • Känslighet mot silver • ABPI ≤0,8 i benet med sår • Sår med en diameter mindre än 1 cm • Elakartat sår • Kärlninflammation • Pågående antibiotikabehandling <u>Behandlingstid</u> 12 veckor <u>Bortfall</u> I: 3 K: 2 (2,3%)	I: 107 (104 ITT) något av följande silverförband: • <i>Aquacel Ag</i> , hydrofiberförband med joniserat silver (0,1 mg/cm ²) • <i>Acticoat/Acticoat7</i> , barriärförband med nanokristallint silver (0,84–1,34 mg/cm ² resp 1,26–2,01 mg/cm ²) • <i>Acticoat Absorbent</i> , kalciumalginatförband med nanokristallint silver (0,88–2 mg/cm ²) • <i>Contreet Foam</i> , polyuretanskumförband med joniserat silver (1,0 mg/cm ²) • <i>Urgotul SSD</i> , förband med silversulfadiazin (silverkoncentration inte angiven) K: 106 (104 ITT) förband utan silver eller antibakteriell tillsats	<u>Sårläkning vid 12 veckors uppföljning</u> I: 62 (59,6%) K: 59 (56,7%) p=0,673 <u>Sårläkning vid 1 års uppföljning</u> I: 95 (96%) K: 90 (96%) p=0,940 <u>Livskvalitet Eq-5D vid 12 veckors uppföljning</u> Medelvärde före och efter behandling I: 0,64–0,73 K: 0,65–0,70 Skillnaden mellan grupperna var inte statistiskt signifikant <u>Biverkningar</u> 4 dödsfall i behandlings- respektive kontrollgrupp inträffade under studiens gång. Inget av dessa dödsfall var direkt relaterat till benproblem. En patient avbröt behandling med silverförband pga hudreaktioner	Medelhög studiekvalitet Relativt lång uppföljningstid ITT-analys Inte blindad

Tabellen fortsätter på nästa sida

Livskvalitet och förbandens bekvämlighet

Michaels och medarbetare [26] mätte hälsorelaterad livskvalitet med EQ-5D (EuroQoL) och SF-36. Resultaten visade inga statistiskt signifikanta skillnader mellan gruppen som behandlades med silverförband och kontrollgruppen.

Jørgensen och medarbetare [28] har mätt hälsorelaterad livskvalitet med följande variabler: lukt, påverkan på välbefinnandet mätt med EQ-5D och hur bekväma förbanden är för patienten. Vid inledningen av studien hade 52 procent i gruppen med silverbehandling luktande sår. Motsvarande frekvens i kontrollgruppen var 58 procent. Efter en veckas behandling var frekvensen luktande sår 17 procent i gruppen med silverbehandling respektive 47 procent i kontrollgruppen. I slutet av behandlings-

perioden hade 19 procent i gruppen med silverförband respektive 39 procent i kontrollgruppen luktande sår. Gruppen med silverbehandling blev luktfria efter kortare tid än kontrollgruppen utan silver. Skillnaderna mellan grupperna var statistiskt signifikanta. Patienterna i båda grupperna rapporterade att lukten påverkade deras välbefinnande. Välbefinnandet, mätt med EQ-5D, förbättrades lika mycket i båda grupperna. I studien redovisas smärta som en del av livskvalitet och den rapporterade smärtan minskade i båda grupperna under studiens gång. Förbandens bekvämlighet bedömdes i båda grupperna som god eller mycket god.

Lazareth och medarbetare [27] rapporterade att båda grupperna accepterade förbanden lika bra.

Tabell 1 Fortsättning.

Författare År, ref Land	Studiedesign Bortfall	Antal patienter i interventions- resp kontrollgrupp	Resultat i inter- ventions- resp kontrollgrupp	Studiekvalitet Kommentarer
Lazareth et al 2008 [27] Frankrike	RCT Multicenter <u>Studiedeltagare</u> <ul style="list-style-type: none"> Vuxna patienter med venösa bensår 5–40 cm² och duration ≤24 månader ABPI >0,8 Minst tre av följande tecken: smärta vid byte av förband, hudrodnad, svullnad, dålig lukt eller kraftig vätskning <u>Exklusionskriterier</u> <ul style="list-style-type: none"> Kliniskt infekterat sår eller erysipelas (rosfeber) Elakartat sår Nyligen haft djup ventrombos (blodpropp) eller genomgått venös kirurgi Tilltagande växt av tumörvävnad som behandlas med strålning eller kemoterapi Pågående behandling med systemisk antibiotika, immunosupprimerande läkemedel eller kortikosteroider <u>Behandlingstid</u> 4 veckor + max ytterligare 4 veckor då samtliga behandlades med förband utan silver <u>Bortfall</u> I: 8 K: 20 (27%)	I: 52 (51 ITT) <i>Restore silver, sterilt icke vidhäftande, icke-occlusivt förband med hydrokolloida partiklar och vaselin med silversulfat (silverkoncentration inte angiven)</i> K: 50 (48 ITT) <i>Restore, sterilt icke vidhäftande icke-occlusivt förband innehållande hydrokolloida partiklar och vaselin</i>	<u>Absolut förändring av sårstorlek vid 4 veckors uppföljning</u> I: -6,5 cm ² K: -1,3 cm ² <u>Absolut förändring av sårstorlek vid 8 veckors uppföljning</u> I: -8,1 cm ² K: -1,0 cm ² p=0,002 <u>Biverkningar</u> 20 patienter rapporterade biverkningar Inga skillnader mellan grupperna 4 i interventionsgruppen och 5 i kontrollgruppen avbröt behandlingen pga biverkningar (lokala reaktioner) relaterade till förbanden	Medelhög studiekvalitet Blindad bedömning av utfallsmått ITT-analys Stort bortfall Grupperna inte jämförbara vid baseline avseende lukt och infektionssymtom Sponsrad av tillverkare

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 Fortsättning.

Författare År, ref Land	Studiedesign Bortfall	Antal patienter i interventions- resp kontrollgrupp	Resultat i inter- ventions- resp kontrollgrupp	Studiekvalitet Kommentarer
Jørgensen et al 2005 [28]	RCT Multicenter <u>Studiedeltagare</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patienter med kroniska vätskande sår av typen venöst eller blandat venöst/arteriellt bensår minst 2 cm² • Kompressionsbehandling minst 4 veckor före studien • ABPI ≥0,65 • Högst 0,5 cm minskning av sårytan under de senaste 4 veckorna • Minst ett av följande tecken: ökad mängd sårexudat senaste 4 veckorna, ökad smärta i såret senaste 4 veckorna, missfärgning av granulationsvävnad eller dålig lukt i såret <u>Exklusionskriterier</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kliniska tecken på infektion inklusive erysipelas och inflammation i omgivande hud • Behandling med antiseptika, antibiotika eller kortikosteroider • Okontrollerad diabetes, vaskulit, ledgångsreumatism, allvarlig lever- eller hjärtsjukdom <u>Behandlingstid</u> 4 veckor <u>Bortfall</u> I: 13 K: 7 (16%)	I: 65 <i>Contreet Foam</i> , Polyuretanskum- förband med joniserat silver (1,0 mg/cm ²) K: 64 <i>Allevyn Adhesive</i> , polyuretanskum- förband	<u>Antal läkta sår vid 4 veckors uppföljning</u> I: 5 K: 5 <u>Absolut förändring av sårstorlek vid 4 veckors uppföljning</u> I: -3,4 cm ² K: -2,3 cm ² <u>Relativ minskning av sårstorlek vid 4 veckors uppföljning</u> Medianvärde I: 45% K: 25% p=0,034 <u>Livskvalitet Eq-5D vid 4 veckors uppföljning</u> Medianvärde före och efter behandlingen I: 0,69–0,79 K: 0,71–0,79 <u>Biverkningar</u> I: 4 hudreaktioner K: 3 hudreaktioner	Låg studiekvalitet Kort uppföljningstid Bristfälligt beskriven studieprocedur Inte blindad Inte genomgående ITT-analys Sponsrad av tillverkare
Dimakakos et al 2009 [29] Grekland	RCT <u>Studiedeltagare</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patienter med infekterade venösa bensår <u>Exklusionskriterier</u> <ul style="list-style-type: none"> • Graviditet • Psykisk sjukdom, diabetes, kollagen sjukdom • Användande av steroider • Allergier • ABPI <1 <u>Behandlingstid</u> 9 veckor <u>Bortfall</u> Anges inte	I: 21 <i>Contreet foam</i> , polyuretanskum- förband med joniserat silver (1,0 mg/cm ²) K: 21 <i>Biatain</i> , polyuretan- skumförband	<u>Antal läkta sår vid 9 veckors uppföljning</u> I: 17 (81%) K: 10 (48%) p=0,02 <u>Smärta vid 9 veckors uppföljning</u> I: 21 smärtfria (100%) K: 13 smärtfria (62%) <u>Biverkningar</u> Inga biverkningar rapporterade från interventions- eller kontrollgruppen	Låg studiekvalitet Bristfälligt beskriven studieprocedur Få studie- deltagare Baselinedata inte redovisade för vissa relevanta parametrar Inte blindad

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 Fortsättning.

Författare År, ref Land	Studiedesign Bortfall	Antal patienter i interventions- resp kontrollgrupp	Resultat i inter- ventions- resp kontrollgrupp	Studiekvalitet Kommentarer
Meaume et al 2005 [30] Frankrike	RCT Multicenter <u>Studiedeltagare</u> <ul style="list-style-type: none"> Vuxna patienter med bensår (2–20 cm) eller trycksår grad III–IV (NPUAP system) på höft, korsben, lår eller hül ABPI >0,7 under de senaste 6 månaderna Inga tecken på infektion som kräver systemisk antibiotikabehandling eller inflammation i lymfkärl och/eller feber Minst två av följande tecken: hudrodnad, smärta, svullnad, värme eller måttlig till svår vätskning ≥50% av såret täckt med gul död vävnad, missfärgad granulationsvävnad och illaluktande sårhåla <u>Exklusionskriterier</u> <ul style="list-style-type: none"> Systemisk antibiotikabehandling inom 5 dagar före studien Kort förväntad återstående livslängd eller allvarligt tillstånd som kan påverka sårläkning Lokal kemisk upprensande substans inom 7 dagar före studien <u>Behandlingstid</u> 4 veckor <u>Bortfall</u> I: 10 K: 9 +2 med okänd grupptillhörighet (21%)	Totalt 101 patienter efter randomisering. 99 ingår i analysen I: 51 <i>Silvercel</i> , alginat-baserat förband med silver (koncentration inte angiven) K: 48 <i>Algosteril</i> , alginat-baserat förband	<u>Absolut förändring av sårstorlek vid 4 veckors uppföljning</u> I: –8,9 cm ² K: –4,4 cm ² p=0,117 <u>mASEPSIS score vid 2 veckors uppföljning</u> I: 104,2 K: 95,4 p=0,791 <u>Relativ minskning av sårstorlek vid 4 veckors uppföljning</u> I: 23,7% K: 24% p=0,923 <u>Antal patienter som använde systemisk antibiotika vid 4 veckors uppföljning</u> I: 4 K: 5 p=0,736 <u>Biverkningar</u> Biverkningar i form av t ex smärta och eksem rapporterades hos 5 patienter i I resp 5 patienter i K	Låg studiekvalitet Grupperna inte jämförbara vid start avseende t ex ålder, diabetes-förekomst och hudmaceration Inte blindad Kort uppföljningstid Sponsrad av tillverkare
Jude et al 2007 [31]	RCT Multicenter <u>Studiedeltagare</u> <ul style="list-style-type: none"> Patienter med diabetes typ 1 eller 2 och icke-ischemiska fotsår (Wagner grad 1 eller 2) och med en säryta ≥1 cm² <u>Exklusionskriterier</u> <ul style="list-style-type: none"> Allergi mot förbanden Tecken på malignitet vid såret Antibiotikabehandling >7 dagar före studien Otillräcklig genombldning ABPI ≤0,80 <u>Behandlingstid</u> Max 8 veckor <u>Bortfall</u> I: 8 K: 13 (16%)	I: 67 <i>Aquacel Ag</i> , hydrofiberförband med joniserat silver (0,1 mg/cm ²) K: 67 <i>Algosteril</i> , alginat-baserat förband	<u>Sårläkning vid 8 veckors uppföljning</u> I: 21 (31%) K: 15 (22%) p=0,305 <u>Läkningshastighet cm²/vecka</u> I: 0,29 K: 0,26 p=0,795 <u>Biverkningar</u> I: 11 (16%) K: 9 (13%)	Låg studiekvalitet Grupperna inte helt jämförbara vid start Bristande beskrivning av studieprocedur Inte blindad Inte genomgående ITT-analys Sponsrad av tillverkare

ABPI = Ankle-brachial pressure index; EQ-5D = Instrument för att mäta hälsorelaterad livskvalitet; I = Interventionsgrupp; ITT = Intention to treat; K = Kontrollgrupp; mASEPSIS score = Poängskala för bedömning av sår; NPUAP = National pressure ulcer advisory panel; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Komplikationer och biverkningar

Michaels och medarbetare [26] rapporterade inga dödsfall de första 12 veckorna. De dödsfall som inträffade under det efterföljande året fördelade sig lika mellan grupperna och var inte relaterade till bensåren. En patient reagerade på silverförbandet och avbröt därför behandlingen.

I studien genomförd av Lazareth och medarbetare [27] rapporterades att lokala reaktioner såsom rodnad, svullnad, infektion, smärta och irritation i omkringliggande vävnad var lika fördelade mellan gruppen med silverbehandling och kontrollgruppen. Fyra respektive fem patienter med lokala reaktioner avbröt deltagande i studien.

Jørgensen och medarbetare [28] rapporterade också lokala reaktioner, lika fördelade mellan interventions- och kontrollgrupp. Exempel på lokala hudreaktioner var uppmjukning av huden (maceration), eksem och sår i omkringliggande vävnad.

I studien av Dimakakos och medarbetare [29] rapporterades att inga biverkningar som kunde härledas till förbanden hade iakttagits.

Meaume och medarbetare [30] rapporterade att fem studiedeltagare i respektive grupp utvecklade hudproblem. De problem som rapporterades var smärta, eksem i omkringliggande hud, rodnad och uppmjukning av huden.

I studien av Jude och medarbetare [31] hade 16 procent i gruppen som fick silverbehandling och 12 procent i kontrollgruppen studierelaterade biverkningar i form av sårinfektion. Infektion och lokala hudreaktioner såsom uppmjukning av huden, rodnad och svullnad ledde till att 21 patienter avbröt sitt deltagande i studien, 8 (12 procent) i gruppen med silverbehandling och 13 (19 procent) i kontrollgruppen. Skillnaden mellan grupperna var inte statistiskt signifikant.

Antibakteriell effekt i såret vid användning av silverförband

Antalet studier av kroniska sår behandlade med silverförband och med mikrobiologisk uppföljning är mycket begränsade. I en studie av Sibbald och medarbetare [35] kunde ingen signifikant minskning av antalet bakterier noteras i vävnadsprover efter behandlingen. I en annan studie visades att det förelåg en bättre hantering av den bakteriella nivån efter två veckors behandling med silverförband, men den mikrobiologiska metodologin och fynden var inte möjliga att bedöma [36]. Ingen av studierna inkluderade adekvata kontroller.

Silver- och antibiotikaresistens

Silverresistens rapporterades första gången år 1969 [37], och har kunnat påvisas hos bakterier isolerade från både djur och människor, och i naturen [38–46]. Den främsta bakomliggande mekanismen för silverresistens är så kallade effluxpumpar som aktivt transporterar ut silverjoner från bakteriecellen. Ytterligare beskrivna mekanismer avseende silverresistens är ansamling av silver inne i cellen och cellväggsförändringar som medför en minskad genomsläpplighet av silver [42,47,48].

I en amerikansk studie bar mer än 10 procent av tarmbakterierna på gener kodande för silverresistens [49]. En liknande engelsk studie på sekret från fotsår hos diabetiker visade en förekomst av knappt 2 procent, och de två positiva stammarna utgjordes av *Enterobacter cloacae* [50]. Trots att en bakterie bär på gener behöver inte effluxpumparna vara aktiva. Vanligtvis aktiveras pumparna först när bakterien vid upprepade tillfällen utsätts för silver.

Även om silverresistens skulle kunna medföra problem vid användning av silverprodukter, är det betydligt allvarigare om silverresistensen är kopplad till antibiotikaresistens. För flera desinfektionsmedel och liknande antimikrobiella substanser finns sådana kopplingar dokumenterade efter laboratorieexperiment [51]. Efter silverexposition har man sett att fysiologiska svarsreaktioner hos bakteriecellen, huvudsakligen i form av minskad genomsläpplighet, medfört även en nedsatt känslighet för antibiotika [48,52]. Den vanligaste kopplingen är emellertid att resistensgener för silver och antibiotika sitter på samma plasmid (extra minikromosom) [45,53–55]. I miljöer där man använder mycket silverprodukter som t ex brännskadeavdelningar, har dödsfall orsakade av silver- och samtidigt antibiotikaresistenta bakterier förekommit [38,54,56–60].

Miljöaspekter

Silver är en tungmetall som i jonform är mycket reaktiv, och det silver som släpps ut i miljön kan tas upp och ansamlas i både växter och djur. Silver är särskilt giftigt för vattenlevande organismer [15,61,62] och fiskdöd har konstaterats pga hög silverkoncentration i vattnet. Av det silver som kommer till reningsverken via avloppsvatten hamnar cirka 90 procent i det så kallade rötslammet, som är en restprodukt från reningsverk, medan resten av silvret släpps ut i frånvattnet [63]. Ibland används rötslam som gödsel på åkrar, men om slammet innehåller för höga halter av miljögiftiga ämnen måste det slutförvaras som farligt avfall. Data om miljöeffekter av silver i nanopartikelform är idag mycket begränsade.

De silverförband som används inom hälso- och sjukvården slängs till allra största delen i det vanliga avfallet som brännbart, vilket också rekommenderas av miljöstyrnings-

rådet. Material som har sorterats som brännbart bränns vid avfallsanläggningar. Eftersom silver är en tungmetall förstörs det inte vid förbränning. Istället fångas silvret upp vid rening av rökgaserna och hamnar i flygaskan som är en rest från förbränningen. Askan slutförvaras (deponeras) enligt särskilda regler och bestämmelser för farligt avfall [64]. En avfallsdeponi täcks för att förhindra läckage ut i naturen, men det finns alltid en viss risk för läckage via tex regnvatten som tränger in i deponin [65].

Ekonomiska aspekter

Kostnader

Enligt den praxisundersökning som genomförts inom ramen för projektet är de mest använda typerna av silverförband Aquacel Ag och Acticoat (se Avsnittet "Användning av metoden i Sverige"). Dessa förband är dyrare än traditionella förband såsom alginatförband, hydrokolloidala förband och polyuretanskumförband. Kostnaden för minsta storleken av förbanden ligger på 15–25 kronor för silverförband respektive 5–10 kronor för förband utan silver [66]. Kostnaden för själva förbandet utgör dock endast en mindre del av den totala behandlingsskostnaden. Den största posten (50–55 procent) är, oberoende av förbandstyp, personalkostnader i samband med sårömläggning. Kostnaden per patient för behandling fram till läkning av ett venöst bensår har tidigare beräknats till 12 200–23 800 kronor, beroende på sårstorlek och sårduration [67].

Kostnadseffektivitet

Endast en hälsoekonomisk studie av tillräcklig relevans och kvalitet har påträffats [26]. Denna visar på en mycket hög merkostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, QALY. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för att dra någon säker slutsats om silverförbandens kostnadseffektivitet.

En förutsättning för att silverförband ska bedömas som kostnadseffektivt är att effekten i form av förbättrad sår-läkning eller minskad sårstorlek är så mycket större än vid traditionell behandling att (den eventuella) merkostnaden för hela behandlingen, inklusive silverförband, kan anses rimlig. Eftersom litteraturgenomgången inte lett fram till någon klar slutsats avseende effekterna, kan heller ingen slutsats dras om kostnadseffektivitet.

Sjukvårdens struktur och organisation

Användning av silverförband vid behandling av kroniska sår förväntas inte påverka sjukvårdens struktur och organisation i någon större utsträckning.

Etiska aspekter

De studier som granskats i denna utvärdering ger inte tillräckligt underlag för att dra några slutsatser om effek-

ten av silverförband vid behandling av kroniska sår. Ökad silveranvändning kan ge upphov till negativa miljöeffekter och medföra en risk för utveckling av antibiotikaresistens hos bakterier. I avsaknad av vetenskapligt stöd för silverförbands effekter vid behandling av kroniska sår bör därför försiktighetsprincipen tillämpas och användning av förbanden bör ske under kontrollerade former med noggrann uppföljning och dokumentation av effekten.

Diskussion

Silverförband används relativt ofta vid behandling av kroniska sår och marknadsförs som en effektiv behandling av de företag som tillverkar förband med silvertillsats. De indikationer för silverförband som anges av tillverkarna är vida och innefattar både sår med infektion och utan infektion. Av de studier som inkluderats i denna utvärdering har alla utom två [26,31] haft symtom som tyder på att såret är koloniserat eller infekterat som inklusionskriterium, men ingen av studierna har undersökt vilken koncentration av och vilka typer av bakterier som förekommer i såret. Det finns ett behov av att klargöra på vilka indikationer silverförband ska användas vid behandling av kroniska sår. Enligt den undersökning av nuvarande användning av silverförband som genomförts inom ramen för utvärderingen, saknas också i stor utsträckning riktlinjer för hur och när förbanden ska användas.

Resultaten från studierna är behäftade med osäkerhet pga brister i studiernas kvalitet och metodbeskrivning, vilket ofta är ett problem för studier gjorda inom sårvård. De två studier av medelhög kvalitet som inkluderats har inte använt samma utfallsmått, vilket försvårar möjligheten att dra slutsatser om effekten av silverförband vid behandling av kroniska sår. Sammantaget går det inte att säga om det är någon skillnad i effekt mellan silverförband och förband utan silver vid behandling av kroniska sår, och det är oklart på vilka typer av kroniska sår som behandlingen är lämplig. Detta stämmer överens med tidigare publicerade systematiska översikter [32,33] och pekar på behovet av att ytterligare randomiserade kontrollerade studier genomförs [68].

En viktig fråga handlar om ett eventuellt samband mellan resistens mot silver och resistens mot antibiotika. Silverresistenta bakterier från olika miljöer har påvisats i ett flertal studier och hittills har de gener som kodar för egenskaper som gör bakterien resistent mot silver (tex effluxpumpar) endast påvisats på så kallade plasmider som samtidigt bär på gener mot antibiotikaresistens. För flera desinfektionsmedel har det visats att det finns en koppling mellan bakteriers resistens mot desinfektionsmedlet och resistens mot antibiotika, och det kan inte uteslutas att samma koppling finns mellan silver och antibiotika. Den kliniska betydelsen av ett sådant samband är dock oklar.

Användning av metoden i Sverige

Praxisundersökning

SBU skickade våren 2009 en enkät till ett urval av medlemmarna i Distriktssköterskeföreningen. Syftet var att få en bild av hur silverförband används vid vård av kroniska sår. Totalt skickades enkäter ut till 430 personer av vilka 76 uppgav att de inte längre var verksamma som distriktssköterskor eller inte arbetade med sårbehandling. Av de resterande 354 tillfrågade besvarade 222 enkäten, vilket ger en svarsfrekvens på 63 procent.

Av dem som besvarade enkäten uppgav 140 (63 procent) att de använde silverförband vid behandling av kroniska sår, medan övriga svarade att de inte använde silverförband (31 procent) eller att de inte visste om silverförband användes (6 procent). Resterande frågor i enkäten besvarades endast av dem som uppgav att de använde silverförband vid behandling av kroniska sår.

Majoriteten (60 procent) av dem som använde silverförband, svarade att de hade en positiv uppfattning om användning av silverförband, medan 38 procent var neutrala och 1,5 procent var negativa (134 svar).

På frågan om vid vilka typer av kroniska sår som silverförband används (132 svar) angavs flera olika typer av sår, t ex diabetessår, venösa sår och sår där "allt annat har prövats" eller "när det inte händer något". De vanligaste typerna av sår där silverförband användes var bensår och infekterade/orena, svårläkta sår.

Av dem som använde silverförband uppgav 41 procent att det fanns riktlinjer för användning av silverförband inom deras ansvarsområde, medan 37 procent uppgav att det saknades och 22 procent svarade att de inte visste om det fanns riktlinjer (140 svar). Majoriteten (62 procent) svarade att det inte är någon skillnad på omläggningstid, hur ofta omläggning sker eller hur länge patienten behandlas med silverförband jämfört med vanliga förband (136 svar).

Den vanligaste typen av förband som användes var Aquacel Ag och det näst vanligaste var Acticoat (140 svar). Det som framför allt har styrts valet av silverförband (134 svar) är god funktion (54 procent), egen utvärdering (40 procent) och vetenskaplig dokumentation (25 procent). De flesta (59 procent) svarade att landstingets/kommunens centrala upphandlingsenhet köpte in silverförbanden, eller att vårdcentralen (36 procent) gjorde inköpen (140 svar).

På frågan om hur avfall från silverförband hanteras svarade 86 procent att dessa slängs i vanliga sopor (brännbart), och 12 procent svarade att förbanden hanterades som riskavfall eller sorterades på särskilt sätt (131 svar).

Drygt hälften (56 procent) uppgav att de inte sammanställde och rapporterade eventuella biverkningar av silverförband, och 32 procent svarade att de inte visste om detta gjordes. De som svarade att de sammanställde och rapporterade biverkningar uppgick till 12 procent (133 svar).

Identifierade kunskapsluckor

- Det behövs randomiserade kontrollerade studier av tillräcklig kvalitet där man studerat silverförbands effekter och eventuella biverkningar vid behandling av kroniska sår, och det saknas kunskap om på vilka indikationer behandlingen är lämplig.
- Det är oklart vilken antibakteriell effekt silverförband har i kroniska sår.
- Det saknas standardiserade metoder för att fastställa om en antibakteriell effekt eller silverresistens förekommer, samt vilka koncentrationer av silver som kan trigga en önskad resistensutveckling.
- Det saknas kunskap om långtidseffekter av silveranvändning avseende påverkan på miljö och utveckling av resistenta bakterier, samt vilken betydelse detta har för folkhälsan.

Pågående studier

I en randomiserad studie jämförs silverförband (Biatain Ag) med förband utan silver vid behandling av bensår [69]. Primärt utfall är sårminskning efter tio veckor. Publicering är planerad till slutet av 2010. I en annan pågående randomiserad studie jämförs silverförband (Mepilex Ag) med förband utan silver vid behandling av bensår [70]. Primärt utfall är sårminskning efter fyra veckor. Studien är planerad att avslutas under 2011.

Följande producenter har givits möjlighet att kommentera manus

Coloplast, Smith & Nephew och Convatec.

Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

Litteratursökning

Litteratursökning har utförts i databaserna PubMed, Cochrane Library och Cinahl t o m oktober 2009. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Tabell 2. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten.

Kvalitetsgranskning av ingående studier och tabellering

De abstraktlistor som erhöles efter litteratursökningen har granskats av tre sakkunniga oberoende av varandra. De studier som någon av de sakkunniga bedömde som relevanta för frågeställningarna har granskats i fulltext.

De i rapporten inkluderade studierna har granskats med hjälp av SBU:s mall för RCT-studier och studiernas kvalitet har bedömts utifrån bl a studiestorlek, randomisering, blindning, bortfall och effektmått. Studierna har grade-

rats enligt hög, medelhög eller låg studiekvalitet och har sammanfattats i tabell (se Tabell 1). De studier som har exkluderats efter granskning i fulltext har listats (se Tabell 3) med angivande av orsak till exklusion.

Tabell 2 Sökstrategi.

PubMed 1950–2009 (oktober)				
Sökstrategi: effekt av silverförband				
Wound healing	AND	Silver compounds	AND	Randomized controlled trial (PT)
Wound infection		Silver		Meta analysis (PT)
Skin ulcer		Silver (TW)		Systematic reviews (SB)
Wounds, penetrating		Acticoat (TW)		Random (TW)
Wound(s) (TW)		Aquacel (TW)		Randomly (TW)
Ulcer(s) (TW)		Contreet (TW)		Randomiz(s)ed (TW)
		Actisorb (TW)		
Sökstrategi: ekonomiska aspekter, livskvalitet, biverkningar, resistens samt antimikrobiell effekt				
Wound healing	AND	Silver compounds	AND	Costs and cost analysis
Wound infection		Silver		/economics
Skin ulcer		Silver (TW)		Cost effectiveness (TW)
Wounds, penetrating		Acticoat (TW)		Cost utility (TW)
Wound(s) (TW)		Aquacel (TW)		Cost benefit (TW)
Ulcer(s) (TW)		Contreet (TW)		/adverse effects
		Actisorb (TW)		/complications
				Side effect(s) (TW)
				Adverse effect(s) (TW)
				Quality of life
				Patient satisfaction
				Quality of life (TW)
				Patient satisfaction (TW)
				Resistant (TW)
				Resistance (TW)
				Antimicrobial (TW)
				Bactericidal (TW)
				Antibacterial (TW)
Cochrane Library version 4–2009				
Sökstrategi: effekt av silverförband och ekonomiska aspekter				
Wound healing	AND	Silver compounds		
Wound infection		Silver		
Skin ulcer		Silver (ti, ab, kw)		
Wounds, penetrating		Acticoat (ti, ab, kw)		
Wound(s) (ti, ab, kw)		Aquacel (ti, ab, kw)		
Ulcer(s) (ti, ab, kw)		Contreet (ti, ab, kw)		
		Actisorb (ti, ab, kw)		
CINAHL 1982–2009 (oktober)				
Sökstrategi: effekt av silverförband och ekonomiska aspekter				
Wound healing/exp	AND	Silver	AND	Clinical trials/exp
Wound infection/exp		Silver compounds/exp		Meta analysis
Skin ulcer/exp				Systematic review
Wounds, penetrating/exp				Adverse health care event/exp
Wounds, chronic				Quality of life/exp
				Patient satisfaction
				Costs and cost analysis/exp

Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges.

TW = text word; PT = publication type; SB = subset; / = subheading

Söktermerna i Cochrane Library har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges.

ti = title; ab = abstract; kw = keyword

Söktermerna i CINAHL har utgjorts av nyckelord specifika för databasen. /exp = explode

Tabell 3 Exkluderade RCT studier.

Författare År, referens	Orsak till exklusion
Bishop et al 1992 [71]	Annan behandlingsmetod
Huang et al 2007 [72]	Inte relevant studiepopulation
Verdu Soriano et al 2004 [36]	Inte relevant utfallsmått
Munter et al 2006 [73]	Inte relevant studiepopulation, inte acceptabel behandling i kontrollgrupp

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli och kan rekvideras från SBU (Box 3657, 103 59 Stockholm, eller e-post: info@sbu.se).

SBU har på detta underlag bedömt att jäv inte föreligger.

Referenser

- Harding KG, Morris HL, Patel GK. Science, medicine and the future: healing chronic wounds. *BMJ* 2002;324:160-3.
- Lo SF, Chang CJ, Hu WY, Hayter M, Chang YT. The effectiveness of silver-releasing dressings in the management of non-healing chronic wounds: a meta-analysis. *J Clin Nurs* 2009;18:716-28.
- Gorecki C, Brown JM, Nelson EA, Briggs M, Schoonhoven L, Dealey C, et al. Impact of pressure ulcers on quality of life in older patients: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1175-83.
- Spilsbury K, Nelson A, Cullum N, Iglesias C, Nixon J, Mason S. Pressure ulcers and their treatment and effects on quality of life: hospital inpatient perspectives. *J Adv Nurs* 2007;57:494-504.
- Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:244-69.
- Sussman C, Bates-Jensen B. Wound care: A collaborative practice manual for health professionals. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p 21-51.
- Bryant RA, Nix DP. Acute & chronic wounds: Current management concepts. 3rd ed. St Louis: Mosby Elsevier; 2007.
- Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:91-6.
- White RJ, Cutting KF. Critical colonization – the concept under scrutiny. *Ostomy Wound Manage* 2006;52:50-6.
- Svårläkta sår – Vårdprogram för Sydöstra sjukvårdsregionen. Landstinget i Jönköping, Kalmar och Östergötland; 2009.
- Lansdown AB. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr Probl Dermatol* 2006;33:17-34.
- Yang W, Shen C, Ji Q, An H, Wang J, Liu Q, et al. Food storage material silver nanoparticles interfere with DNA replication fidelity and bind with DNA. *Nanotechnology* 2009;20:85102.
- Lansdown AB. Silver. I: Its antibacterial properties and mechanism of action. *J Wound Care* 2002;11:125-30.
- Dibrov P, Dzioba J, Gosink KK, Hase CC. Chemiosmotic mechanism of antimicrobial activity of Ag(+) in *Vibrio cholerae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2668-70.
- Choi O, Deng KK, Kim NJ, Ross L Jr, Surampalli RY, Hu Z. The inhibitory effects of silver nanoparticles, silver ions, and silver chloride colloids on microbial growth. *Water Res* 2008;42:3066-74.
- Sharma VK, Yngard RA, Lin Y. Silver nanoparticles: green synthesis and their antimicrobial activities. *Adv Colloid Interface Sci* 2009;145:83-96.
- Schierholz JM, Wachol-Drewek Z, Lucas LJ, Pulverer G. Activity of silver ions in different media. *Zentralbl Bakteriol* 1998;287:411-20.
- Gupta A, Maynes M, Silver S. Effects of halides on plasmid-mediated silver resistance in *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol* 1998;64:5042-5.
- Silver S, Phung le T, Silver G. Silver as biocides in burn and wound dressings and bacterial resistance to silver compounds. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2006;33:627-34.
- Brett DW. A discussion of silver as an antimicrobial agent: alleviating the confusion. *Ostomy Wound Manage* 2006;52:34-41.
- Lok CN, Ho CM, Chen R, He QY, Yu WY, Sun H, et al. Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities. *J Biol Inorg Chem* 2007;12:527-34.
- Matsumura Y, Yoshikata K, Kunisaki S, Tsuchido T. Mode of bactericidal action of silver zeolite and its comparison with that of silver nitrate. *Appl Environ Microbiol* 2003;69:4278-81.
- Kim JS, Kuk E, Yu KN, Kim JH, Park SJ, Lee HJ, et al. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine* 2007;3:95-101.
- Tammelin A, Lindholm C, Hambræus A. Chronic ulcers and antibiotic treatment. *J Wound Care* 1998;7:435-7.
- Karlsson L, Lindroth K, Elowson S, Persson A, Eriksson M, Midtvedt A-C, et al. Punktprevalensstudie vid särskilda boenden i Västra Götalands län. *Läkartidningen* 2006;103:3080-3.
- Michaels JA, Campbell B, King B, Palfreyman SJ, Shackley P, Stevenson M. Randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis of silver-donating antimicrobial dressings for venous leg ulcers (VULCAN trial). *Br J Surg* 2009;96:1147-56.
- Lazareth I, Meaume S, Sigal-Grinberg ML, Combemale P, Le Guyadec T, Zagnoli A, et al. The role of a silver releasing lipido-colloid contact layer in venous leg ulcers presenting inflammatory signs suggesting heavy bacterial colonization: results of a randomized controlled study. *Wounds: A Compendium of Clinical Research & Practice* 2008;20:158-66.
- Jørgensen B, Price P, Andersen KE, Gottrup F, Bech-Thomsen N, Scanlon E, et al. The silver-releasing foam dressing, Contreet Foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers: a randomised, controlled trial. *Int Wound J* 2005;2:64-73.
- Dimakakos E, Katsenis K, Kalemikerakis J, Arkadopoulou N, Mylonas S, Arapoglou V, et al. Infected venous leg ulcers: management with silver-releasing foam dressing. *Wounds: A Compendium of Clinical Research & Practice* 2009;21:4-8.
- Meaume S, Vallet D, Morere MN, Teot L. Evaluation of a silver-releasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection. *J Wound Care* 2005;14:411-9.
- Jude EB, Apelqvist J, Spraul M, Martini J. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2007;24:280-8.
- Chambers H, Dumville JC, Cullum N. Silver treatments for leg ulcers: a systematic review. *Wound Repair Regen* 2007;15:165-73.
- Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT. Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005486. DOI: 10.1002/14651858.CD005486.pub2.
- Bergin S, Wraight P. Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005082. DOI: 10.1002/14651858.CD005082.pub2.
- Sibbald RG, Contreras-Ruiz J, Coutts P, Fierheller M, Rothman A, Woo K. Bacteriology, inflammation, and healing: a study of nanocrystalline silver dressings in chronic venous leg ulcers. *Adv Skin Wound Care* 2007;20:549-58.
- Verdu Soriano J, Rueda Lopez J, Martinez Cuervo F, Soldevilla Agedra J. Effects of an activated charcoal silver dressing on chronic wounds with no clinical signs of infection. *J Wound Care* 2004;13:419,421-3.
- Jelenko C 3rd. Silver nitrate resistant *E. coli*: report of case. *Ann Surg* 1969;170:296-9.

38. Hendry AT, Stewart IO. Silver-resistant Enterobacteriaceae from hospital patients. *Can J Microbiol* 1979;25:915-21.
39. Haefeli C, Franklin C, Hardy K. Plasmid-determined silver resistance in *Pseudomonas stutzeri* isolated from a silver mine. *J Bacteriol* 1984;158:389-92.
40. Grewal JS, Tiwari RP. Resistance to metal ions and antibiotics in *Escherichia coli* isolated from foodstuffs. *J Med Microbiol* 1990;32:223-6.
41. Gupta A, Matsui K, Lo JF, Silver S. Molecular basis for resistance to silver cations in *Salmonella*. *Nat Med* 1999;5:183-8.
42. Klaus T, Joerger R, Olsson E, Granqvist CG. Silver-based crystalline nanoparticles, microbially fabricated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:13611-4.
43. Grewal JS, Tiwari RP. Resistance to antibiotics, metals, hydrophobicity and klebocinogeny of *Klebsiella pneumoniae* isolated from foods. *Cytobios* 1999;98:113-23.
44. Davis JJ, Richards H, Mullany P. Isolation of silver- and antibiotic-resistant *Enterobacter cloacae* from teeth. *Oral Microbiol Immunol* 2005;20:191-4.
45. Johnson TJ, Siek KE, Johnson SJ, Nolan LK. DNA sequence and comparative genomics of pAPEC-O2-R, an avian pathogenic *Escherichia coli* transmissible R plasmid. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4681-8.
46. Parikh RY, Singh S, Prasad BL, Patole MS, Sastry M, Shouche YS. Extracellular synthesis of crystalline silver nanoparticles and molecular evidence of silver resistance from *Morganella* sp.: towards understanding biochemical synthesis mechanism. *Chembiochem* 2008;9:1415-22.
47. Shakibaie MR, Kapadnis BP, Dhakephalkar P, Chopade BA. Removal of silver from photographic wastewater effluent using *Acinetobacter baumannii* BL54. *Can J Microbiol* 1999;45:995-1000.
48. 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.
49. Silver S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiol Rev* 2003;27:341-53.
50. 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;54:30-40.
51. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Assessment of the antibiotic resistance effects of biocides. European Commission, Directorate-General for Health & Consumers. 2009. <http://ec.europa.eu/health/opinions/en/biocides-antibiotic-resistance/about-biocides-antibiotic-resistance.htm#7>.
52. Kaur P, Vadehra DV. Mechanism of resistance to silver ions in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:165-7.
53. Nies DH. Efflux-mediated heavy metal resistance in prokaryotes. *FEMS Microbiol Rev* 2003;27:313-39.
54. Gupta A, Phung LT, Taylor DE, Silver S. Diversity of silver resistance genes in IncH incompatibility group plasmids. *Microbiology* 2001;147:3393-402.
55. Deshpande LM, Chopade BA. Plasmid mediated silver resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Biometals* 1994;7:49-56.
56. McHugh GL, Moellering RC, Hopkins CC, Swartz MN. *Salmonella typhimurium* resistant to silver nitrate, chloramphenicol, and ampicillin. *Lancet* 1975;1:235-40.
57. Bridges K, Kidson A, Lowbury EJ, Wilkins MD. Gentamicin- and silver-resistant *Pseudomonas* in a burns unit. *Br Med J* 1979;1:446-9.
58. Markowitz SM, Smith SM, Williams DS. Retrospective analysis of plasmid patterns in a study of burn unit outbreaks of infection due to *Enterobacter cloacae*. *J Infect Dis* 1983;148:18-23.
59. Mayer KH, Hopkins JD, Gilleece ES, Chao L, O'Brien TF. Molecular evolution, species distribution, and clinical consequences of an endemic aminoglycoside resistance plasmid. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:628-33.
60. Pirnay JP, De Vos D, Cochez C, Bilocq F, Pirson J, Struelens M, et al. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in a burn unit: persistence of a multidrug-resistant clone and a silver sulfadiazine-resistant clone. *J Clin Microbiol* 2003;41:1192-202.
61. Grosell M, Högstrand C, Wood CM, Hansen HJ. A nose-to-nose comparison of the physiological effects of exposure to ionic silver versus silver chloride in the European eel (*Anguilla anguilla*) and the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquat Toxicol* 2000;48:327-42.
62. Griffitt RJ, Hyndman K, Denslow ND, Barber DS. Comparison of molecular and histological changes in zebrafish gills exposed to metallic nanoparticles. *Toxicol Sci* 2009;107:404-15.
63. Stockholms stad 2009. Miljöbarometern, avloppsrening. <http://miljobarometern.stockholm.se>.
64. Miljöstyrringsrådet 2007. Bakgrundsdokument till miljöstyrringsrådets upphandlingskriterier för förbandsartiklar. <http://www.msr.se>.
65. Avfall Sverige. Deponering. <http://www.avfallsverige.se>.
66. Produkter för sårbehandling upphandlade i Region Skåne 2007–2009, version oktober 2007, artikelnummer 16362. <http://www.skane.se/ma>.
67. Ragnarson Tennvall G, Hjelmgren J. Behandling av venösa bensår kostsamt för sjukvård och samhälle. Värdet av förebyggande insatser måste utredas mer, visar studie. *Läkartidningen* 2005;102:3027-9.
68. Leaper DJ. Silver dressings: their role in wound management. *Int Wound J* 2006;3:282-94.
69. Biatain Ag vs Biatain in the treatment of leg ulcers. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT00807664. <http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/472297/biatain>.
70. An Investigation Evaluating the Efficacy of an Absorbent Foam Dressing Containing Silver (Mepilex Ag) Versus the Same Dressing Without Silver Used on Subjects With Venous Leg Ulcers or Mixed Ulcers. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT01036438. <http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/752765>.
71. Bishop JB, Phillips LG, Mustoe TA, VanderZee AJ, Wiersema L, Roach DE, et al. A prospective randomized evaluator-blinded trial of two potential wound healing agents for the treatment of venous stasis ulcers. *J Vasc Surg* 1992;16:251-7.
72. Huang Y, Li X, Liao Z, Zhang G, Liu Q, Tang J, et al. A randomized comparative trial between Acticoat and SD-Ag in the treatment of residual burn wounds, including safety analysis. *Burns* 2007;33:161-6.
73. Munter KC, Beele H, Russell L, Crespi A, Grochenig E, Basse P, et al. Effect of a sustained silver-releasing dressing on ulcers with delayed healing: the CONTOP study. *J Wound Care* 2006; 15:199-206.

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering

SBU är en statlig myndighet som kritiskt granskar hälso- och sjukvårdens metoder och utvärderar metodernas nytta, risker och kostnader. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas.

I rapporterna från SBU Alert redovisas kunskapsläget rörande nya metoder inom hälso- och sjukvården avseende patientnytta, ekonomiska och etiska konsekvenser samt påverkan på sjukvårdens organisation och struktur. Rapporterna skrivs och publiceras i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet), knuten till SBU Alert.

Publicering av SBU Alert-rapporter sker på SBU:s hemsida där det även finns en kostnadsfri prenumerationstjänst.

SBU Alert-rapport nr 2010-02. ISSN 1652-7151 (webb)
Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU

SBU, Box 3657, 103 59 Stockholm
www.sbu.se/alert • alert@sbu.se

SBU Alert

Jan Liliemark, Programchef
Anne Christine Berg, Projektassistent
Ingemar Eckerlund, Projektledare
Laura Lintamo, Utredare
Karin Rydin, Projektledare och ansvarig för litteratursökning
Elin Rye-Danjelsen, Publikationskoordinator
Lena Wallgren, Projektassistent
Johan Wallin, Projektledare

Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi
Christel Bahtsevani, Dr Med Vet, Omvårdnad
Lars Borgquist, Professor, Allmänmedicin, Hälsoekonomi
Bo Carlberg, Docent, Internmedicin
Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
Björn-Erik Erlandson, Professor, Medicinsk teknik
Mårten Fernö, Professor, Experimentell onkologi
Stefan Jutterdal, Utvecklingsdirektör (repr SKL)
Viveca Odland, Professor, Gynekologi (repr LV)
Anders Rydh, Docent, Medicinsk radiologi, Nuklearmedicin
Anders Tegnell, Med dr, Infektionssjukdomar (repr SoS)
Jan Wahlström, Professor emeritus, Klinisk genetik
Anna Åberg Wistedt, Professor, Psykiatri