



Innovationen für schwer heilende Wunden

Roberto Brambilla¹, Jennifer Hurlow², Stephan Landis³, Randall Wolcott⁴

Eine bewährte praktische und prädiktive Maßeinheit in Bezug auf vollständige Wundheilung auf lange Sicht (24 Wochen) ist die prozentuale Veränderung des Wundbereichs über die ersten 4 Wochen.^[1] Manche Erkrankungen können aber die Heilung verzögern und es kann Hinweise auf ein Stagnieren der Heilung geben: Infektion, Ischämie oder anomale Entzündung mit beeinträchtigter Entzündungsreaktion, die sich oft gegenseitig bedingen.^[2] Nicht heilende Wunden weisen mikrobielle, biochemische oder zelluläre Anomalien auf, die den Heilungsfortschritt verzögern.^[3] Oft gibt es Hinweise für das Vorhandensein von Biofilm.^[4]

DIE AUSWIRKUNG SCHWER HEILENDER WUNDEN

Mit einer immer höheren Prävalenz und Inzidenz von Wunden auf Grund von Aspekten wie der älter werdenden Bevölkerung und Begleiterkrankungen wie Diabetes^[5] geht eine hohe wirtschaftliche und humanistische Belastung einher (Tabelle 1). Bei schwer heilenden Wunden ist diese Belastung noch stärker: Komplikationen treten auf, die Patienten werden stärker abhängig und die Kosten steigen, meist weil mehr Zeit für professionelle medizinische Betreuung erforderlich ist.^[6]

Tabelle 1 | Kosten von Wunden für das Gesundheitssystem, die Gesellschaft und Patienten

Kategorie	Beispiele
Wirtschaftlich^[5,6]	
Kosten von Krankenhäusern und anderen Einrichtungen	Stationäre Krankenhausaufenthalte und erneute Aufnahmen, Besuche in ambulanten Kliniken
Fachkundige Betreuung und Behandlung	z. B. chirurgische Verfahren wie z. B. Amputationen
Arbeitszeit von Ärzten und anderen medizinischen Fachkräften	z. B. für Verbandswechsel, Hausbesuche, Fahrten
Material, Interventionen, Spezialausrüstung	Verbandsmaterial, Geräte, Arzneimittel (z. B. Antibiotika), andere Einwegartikel, Orthetik
Hilfsmittel zur Beurteilung	Diagnostische Ausrüstung, Labortests
Kosten für den Patienten aus eigener Tasche	z. B. Fahrtkosten
Produktivitätsverluste	Verlorene Arbeitszeit des Patienten oder seines privaten Pflegers
Gesundheitliche Lebensqualität^[7]	
Körperliches Wohlbefinden	Schmerzen, Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen, schlechte Ernährung, schlechter Schlaf
Psychisches Wohlbefinden	Depressionen, Angstzustände
Psychosoziales Wohlbefinden	Soziale Isolation, Schwierigkeiten mit sozialen Interaktionen
Spirituelles/kulturelles Wohlbefinden	Schwierigkeiten mit der Beziehung zu sich selbst und anderen, Auswirkungen kultureller Nuancen und persönlicher Werte auf das körperliche, psychische und psychosoziale Wohlbefinden

WUNDHEILUNG IST KOMPLEX UND VIELSCHICHTIG

Zahlreiche Faktoren können sich auf den komplexen und vielfältigen Prozess der Wundheilung auswirken^[6], wie z. B. Probleme, die mit dem Patienten zu tun haben (d. h. Begleiterkrankungen und Medikation), mit der Wunde (z. B. Größe, Dauer, Lokalisierung), mit klinischen Leistungen (d. h. Kompetenz der behandelnden Fachleute) und verschiedene biophysikalische Faktoren (Abbildung 1)^[2].

In letzter Zeit wurden bestimmte Faktoren erkannt, die die Wundheilung beträchtlich beeinflussen. In den meisten chronischen Wunden ist ein Biofilm vorhanden (mindestens 60 %)^[9]. Er ist oft ein Vorbote einer manifesten Infektion durch steigende Toleranz gegenüber antimikrobiellen Mitteln wie Antibiotika und bildet sich meist dort, wo die Exsudatmenge nicht unter Kontrolle ist.^[10-12]

Ein Biofilm kann die Heilung behindern, indem er eine entzündliche Reaktion hervorruft, die zu einem Überfluss an Neutrophilen und Makrophagen führt (als Versuch des Körpers,

KLINISCHER BERICHT

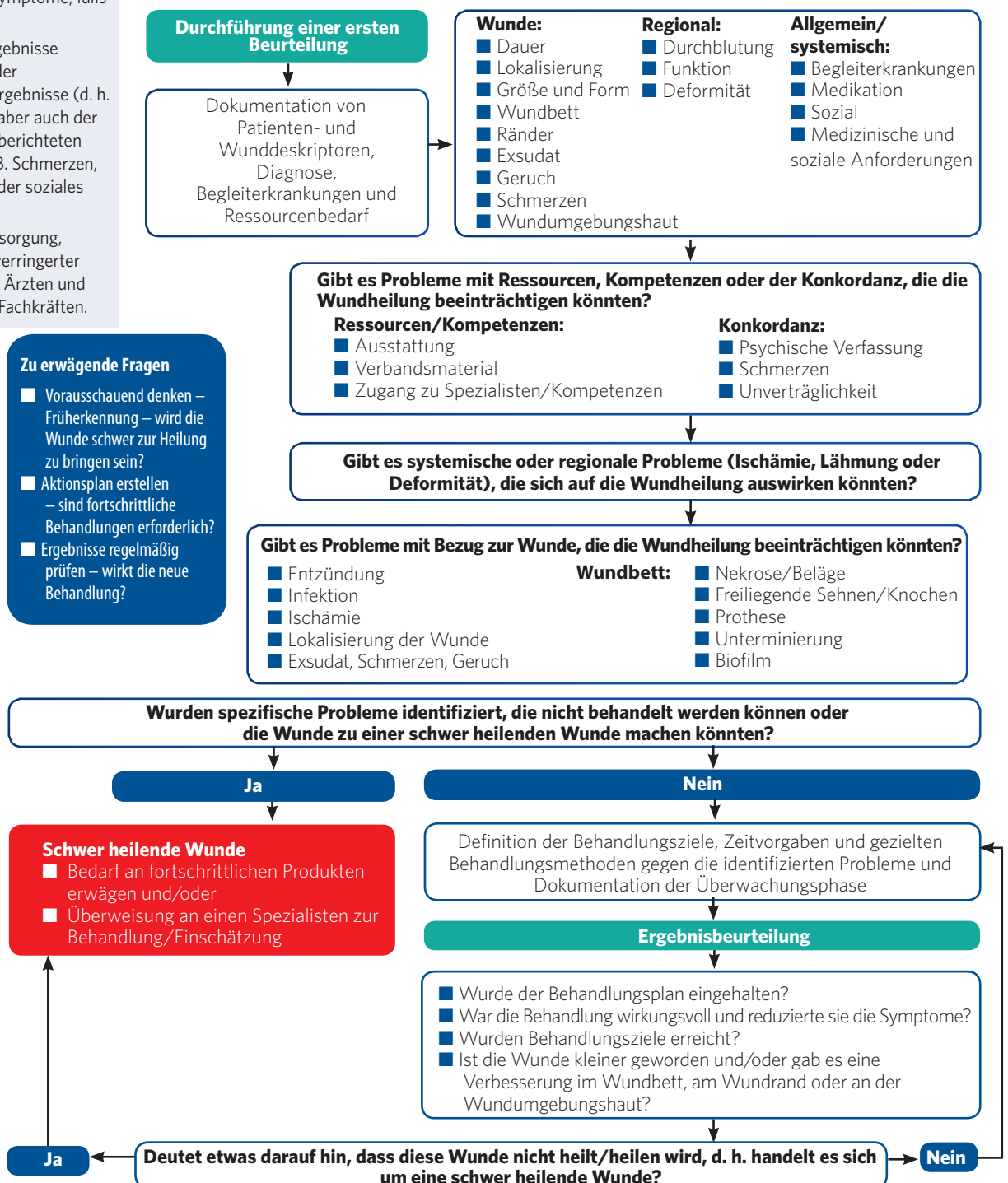
Kasten 1: Fortschritte in der Versorgung

Veränderungen in der Diagnose und Behandlung schwer heilender Wunden mit fortschrittlichen Technologien^[8] könnten zu Verbesserungen in folgenden Bereichen führen:

- Lebensqualität des Patienten
- Kontrolle der Symptome, falls vorhanden
- Langfristige Ergebnisse einschließlich der traditionellen Ergebnisse (d. h. Heilungsrate), aber auch der vom Patienten berichteten Ergebnisse (z. B. Schmerzen, übler Geruch oder soziales Funktionieren)
- Kosten der Versorgung, einschließlich verringerter Arbeitszeit von Ärzten und medizinischen Fachkräften.

den Biofilm zu entfernen), die große Mengen reaktiver Sauerstoffspezies und Proteasen (d. h. Matrix-Metalloproteasen, MMP) absondern^[4]. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass das Vorhandensein eines Biofilms einen anhaltenden Entzündungszustand begünstigt und die Wundheilung verzögert^[13], und dass gewisse Elemente dieser Reaktion dessen Entwicklung sogar noch fördern^[14]. Ein Biofilm bietet den darin enthaltenen Mikroorganismen Schutz und erhöht die Exsudatproduktion,^[15] was die Hemmung der Gewebegranulation und Epithelisierung unterstützt.

Abbildung 1 | Durchführung einer ersten Beurteilung zur Erkennung schwer heilender Wunden. Nach Vowden, 2011^[2]



Zu erwägende Fragen

- Vorausschauend denken – Früherkennung – wird die Wunde schwer zur Heilung zu bringen sein?
- Aktionsplan erstellen – sind fortschrittliche Behandlungen erforderlich?
- Ergebnisse regelmäßig prüfen – wirkt die neue Behandlung?

Kasten 2: Wie schützt ein Biofilm seine Mikroorganismen?

Biofilm verstärkt die Toleranz von Mikroben gegen Faktoren, die diese in ungeschütztem Zustand leicht abtöten würden, wie z. B. das Immunsystem, antimikrobielle Wirkstoffe und Umweltstressoren.^[4]

Die Biofilmmatrix (oder die extrazelluläre polymere Substanz) bildet eine physikalische Barriere, die eine Entfernung von Abfallprodukten rund um die mikrobiellen Zellen verhindert^[38] und so Regionen mit metabolischen Abfallstoffen und geringem Sauerstoffpartialdruck schafft und große Moleküle wie Antikörper und entzündliche Zellen vom Eindringen in die Tiefe der Biofilmmatrix hindert^[4].

Diese anoxischen Kerne beeinflussen die sie umgebenden mikrobiellen Zellen und bieten eine einzigartige kooperative und schützende Wirkung (z. B. durch Sekretion schützender Enzyme, die benachbarte, nicht antibiotikaresistente Mikroorganismen schützen). Es entsteht ein Ruhezustand (metabolische Ruhe) und dadurch eine größere Toleranz gegen Antibiotika und Biozide.^[39]

Infektionen und Biofilm

Mikroorganismen werden normalerweise in zwei verschiedene Phänotypen unterteilt: einzelne Zellen (d. h. planktonisch) und feste Agglomerate (d. h. Wachstum im Biofilmmodus). Die Erforschung der bakteriellen Pathogenese konzentrierte sich primär auf akute - bzw. planktonische - Infektionen, die aus einer Invasion durch freie, vereinzelte Mikroorganismen entstehen. Für die Entwicklung von Maßnahmen zur Prävention und kontrollierenden Behandlung gilt dasselbe. Allerdings ist jetzt eine neue Kategorie chronischer Infektionen, die Mikroorganismen in Form eines Biofilms hervorrufen, immer mehr in den Fokus der Wundversorgung gerückt.^[16]

Schwer heilende Wunden sind oft chronisch infiziert und ihr Biofilm zeigt ein ganz bestimmtes Wachstumsmuster^[17] und kann dabei 500- bis 5000-mal toleranter gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen sein^[18]. Chronische Infektionen durch Biofilm:

- schreiten langsamer fort als akute Infektionen
- zeichnen sich durch eine adaptive Entzündungsreaktion aus
- sind normalerweise extrem resistent gegen Antibiotika und viele andere konventionelle antimikrobielle Strategien
- haben eine immanente Fähigkeit, der Abwehr des Wirts zu entkommen.^[16]

Unabhängig vom Phänotyp haben mikrobielle Zellen mehrere Mechanismen, mit denen sie sich an spezifische Wirtsepitope heften.^[19-21] Innerhalb von Minuten können mehr als 800 Biofilmgene exprimiert werden^[20], die die mikrobiellen Zellen genetisch befähigen, zu kommunizieren und zu kooperieren (Quorum Sensing)^[22-24], Schutz zu entwickeln (selbst abgesonderte Matrixpolymere)^[25,26] sowie Moleküle abzusondern, die Gegenmaßnahmen durch die Immunabwehr des Wirts verhindern^[27-29] (Abbildung 2).

Abbildung 2 | Molekulare, biochemische und zelluläre Bestandteile eines Biofilms^[17, 30-37]

Auf molekularer Ebene benötigen Biofilme:

- Haftung
- Schnelle Entwicklung einer Mikrokolonie
- Absonderung von Molekülen, die eine Seneszenz der Wirtszellen hervorrufen (Zelle verliert ihre Kraft, sich zu teilen und zu wachsen)
- Hyperinflammation zur Produktion von Plasmaexsudat, die durch die Öffnung von Vesikeln an der äußeren Bakterienmembran, die Freisetzung planktonischer Zellen und die Beeinträchtigung der Immunität des Wirts erreicht wird

Auf biochemischer und zellulärer Ebene produzieren Biofilme:

- Übermäßig viele Neutrophile (d. h. Lysozym, Myeloperoxidase, Cathepsin G etc.)
- Verstärkt entzündungsfördernde Cytokine (IL-1, IL-8, Gamma-Interferon, TNF- α)
- Verstärkt MMPs (MMP-2, MMP-8, MMP-9, Elastase)

Unkontrolliertes Exsudat

Schlecht kontrolliertes Wundexsudat kann den Wundheilungsprozess stören, da es die Zellproliferation verlangsamt oder verhindert, die Verfügbarkeit von Wachstumsfaktoren beeinträchtigt oder hohe Konzentrationen an Proteasen und entzündungsfördernden Cytokinen enthält, die die extrazelluläre Matrix des Wirts beschädigen.^[40]

Chronische Wundflüssigkeit ist auch ein Problem für die Intaktheit der Haut um die Wunde herum — intakte Wundumgebungshaut hat bewiesenermaßen eine fünffach verminderte Barrierefunktion, alleine aufgrund einer darunter liegenden Gewebeentzündung.^[41] Außerdem führt länger andauernde Feuchtigkeit zu Mazeration,^[42] die wiederum die Wahrscheinlichkeit von Schäden durch Reibung und Scherkraft erhöht. In Kombination mit dem Rückgang der Funktion als Barriere rund um die Wunde erhöht Mazeration auch das Risiko chemischer Reizungen durch entzündliches Exsudat und bakterielle Invasion.

INNOVATIVE ANSÄTZE ZUR BEHANDLUNG SCHWER HEILENDER WUNDEN

Innovation in der Beurteilung, Diagnostik und Behandlung

Ausschlaggebend für effektive Diagnostik ist die Effizienz in der Praxis. Zwar bieten Technologien am Behandlungsort wie Tests, mit denen Ärzte erhöhte Proteaseaktivität messen können^[43], die besten Möglichkeiten für die Entscheidungsfindung in Echtzeit, aber diese gilt es noch in die tägliche Pflege zu integrieren.

Kasten 3: Die Rolle der mikrobiellen Kartierung einer Wunde

Handliche Technologie zur „Kartierung“ der mikrobiellen Verteilung anhand der mikrobiellen Autofluoreszenz.^[45] Die mikrobielle Kartierung von Wunden ermöglicht ein gezieltes Debridement zur Senkung der mikrobiellen Last. Die Messung der Temperatur um die Wunde herum und die Beurteilung von Schmerzmustern erlauben eine zuverlässige Stratifizierung, damit Patienten die richtige antimikrobielle Behandlung erhalten.^[45,46]

- Progressive Infrarotthermografie zur Erkennung von Hitze durch Entzündung^[47]
- Kolorimetrische Erkennung von entzündlichen Infektionsmarkern am Wirt^[48]
- Wundverbände, die auf bakterielle Entzündungsvermittler reagieren^[49] oder auf Wundparameter wie den pH-Wert^[50]

Das TIME-Prinzip (für Tissue, Infection/Inflammation, Moisture, Edge of wound, d. h. Gewebe, Infektion/Entzündung, Feuchtigkeit, Wundrand) ist eine bewährte Beurteilungs- und Behandlungsmethode und nach wie vor das typische Paradigma in der praktischen Wundbettbehandlung.^[44] Seit der ersten Vorstellung dieses Prinzips hat sich unser Verständnis von Wundversorgung substanziell verändert, insbesondere bezüglich des bakteriellen Kontinuums von der Kontamination über die Besiedelung und Infektion bis hin zum Biofilm. TIME bleibt relevant, aber diese Entwicklungen müssen in die Beurteilung mit einfließen.^[15]

Andere Diagnostika befinden sich in der Entwicklung, mit dem Potenzial, Lücken zu füllen und weitere objektive Möglichkeiten zur Verbesserung des Heilungswegs zu bieten.

Eine innovative und fortschrittliche Strategie, die auf lokale Hürden in der Heilung abzielt

Die Handhabung der mikrobiellen Belastung ist entscheidend in der Prävention gegen Infektionen. Dazu kommt, dass feuchte Wundbehandlungsstrategien Infektionen zwar nicht stärker fördern als frühere trockene Wundbehandlungsstrategien,^[51] die Kombination aus angesammeltem Exsudat und vollständig gesättigter Wundauflage^[9] und den korrosiven Eigenschaften chronischen Wundexsudats könnte aber mit der Entstehung von Biofilm und einer daraus resultierenden Infektion in Verbindung gebracht werden.

Bevor entdeckt wurde, dass das Feuchthalten von Wunden die Heilung verbessert,^[52] war der traditionelle Ansatz das Aufsaugen der Wundflüssigkeit, damit die Wunde trocknen kann. Mit immer besserem Verständnis zum optimalen Wundheilungsmilieu wurden die ersten Filmverbände mit Polyurethantechnologie entwickelt^[53], gefolgt von Alternativen wie Alginaten und Hydrocolloiden^[54], und später dann mit Hydrofiber™ Technologie.

Wie in Abbildung 3 dargestellt, wurden seit der Entwicklung der ersten Hydrofiber™ Technologie vor 20 Jahren verschiedene Produkte auf der Basis der einzigartigen physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser Technologie entworfen.

Kasten 4: Was ist die Hydrofiber™ Technologie und wie wirkt sie?

■ Worum handelt es sich?

- Bei der Hydrofiber™ Technologie handelt es sich um ein weiches, angenehmes Material aus Natriumcarboxymethylcellulose, das große Mengen Wundflüssigkeit aufnehmen kann und sich dabei in ein Gel verwandelt, das ein feuchtes Milieu schafft. Die Hydrofiber™ Technologie beinhaltet weder Hydrokolloide noch Alginat, bietet aber die Vorteile von beiden ohne die entsprechenden Nachteile, wie Bildung eines klebrigen Gels und aggressive Haftung (wie *in vitro* gezeigt)^[55]

■ Wirkungsweise

- Die Hydrofiber™ Technologie ermöglicht eine schnelle Durchdringung mit Flüssigkeit und eine vollständige Ausdehnung der Fasern zur Bildung eines Gels, das durch Gelblocking einen Dachteffekt innerhalb und zwischen den Fasern verhindert (wie *in vitro* gezeigt).^[56] Dieses Gel sorgt für einen engen Kontakt zum Wundbett und füllt den „Totraum“, in dem Mikroben wachsen könnten. Überschüssige Flüssigkeit wird zurückgehalten und somit werden auch schädliche Bestandteile wie endogene Proteasen und exogene Mikroorganismen im Wundexsudat eingeschlossen und eine Weitergabe an die umliegende Haut verhindert.^[57]

Abbildung 3 | Entwicklung der Hydrofiber™ Technologie in AQUACEL™ Wundauflagen

Hydrofiber-Technologie	AQUACEL
Mit ionischem Silber für antimikrobielle Wirkung	AQUACEL Ag
Mit Verstärkungsfasern	AQUACEL Tamponade
Kombiniert mit Hydrokolloidtechnologie	AQUACEL Surgical
Kombiniert mit Hydrokolloidtechnologie und ionischem Silber für antimikrobielle Wirkung in der chirurgischen Versorgung	AQUACEL Ag Surgical
Verbesserte Reißfestigkeit und Aufnahmekapazität, längere Tragezeit	AQUACEL Extra
Eine angenehme, einfache Schaumstoffwundauflage	AQUACEL Foam
Verbesserte Reißfestigkeit und Aufnahmekapazität, längere Tragezeit mit ionischem Silber	AQUACEL Ag Extra
Eine angenehme, einfache Schaumstoffwundauflage mit ionischem Silber	AQUACEL Ag Foam
Mit ionischem Silber für antimikrobielle Wirkung in der Versorgung von Brandwunden	AQUACEL Ag Burn
Mit der Ag+Technologie und synergistischen Anti-Biofilm-Komponenten - Ethylendiamintetraacetat und Benzethoniumchlorid - gezielt gegen Biofilm, zur Kontrolle von Exsudat und zur Senkung des Infektionsrisikos	AQUACEL Ag+ Extra

Tabelle 2 zeigt einen Überblick über die klinischen In-vitro-, In-vivo- und Praxisbelege für die jüngste Ergänzung der Hydrofiber™ Technologie durch die Ag+ Technologie.

Tabelle 2 Verfügbare Belege zur Kombination der Hydrofiber™ Technologie mit der Ag+-Technologie	
Jahr	
2014 ^[58-60]	<p>In-vitro-Daten haben gezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Biofilmentfernung mit der Anwendung eines einzigen Verbands – ausgereifter Biofilm aus <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (4 Tage) und Community-Associated MRSA (Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>, CA-MRSA) (5 Tage) ■ Signifikante Reduktion der Bakterienzahl ($p < 0,05$) und Verbesserungen in der Bakterienlast/Heilung polybakteriell besiedelter Wunden ($p < 0,05$) ■ Möglichkeit der Vorbeugung gegen eine Neubildung (Kontrolle der Keimbelastung nach einem simulierten Kontaminierungsereignis) ■ Die Wirkung der Hydrofiber™ Technologie auf Biofilm wird durch ionisches Silber und noch mehr durch die Ag+ Technologie verstärkt, was die Entfernung verbessert, die Struktur des Restbiofilms stört und somit die antimikrobielle Wirkung des ionischen Silbers verbessert ■ Die synergistische Wirkung von Ethylendiamintetraacetat und Benzethoniumchlorid stört den Biofilm, und Silber wirkt bakterizid – dies macht die Wirksamkeit aus <p>In-vivo-Daten haben gezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Senkte konstant die Zahl von <i>P. aeruginosa</i> und verbesserte die Wundheilung im Vergleich zu inaktiven Medien und aktiven Kontrollwunden ($p < 0,05$)
2015 ^[61,62]	<p>Klinische Beurteilungen aus der Praxis haben gezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Gute Wundverschlussraten mit Hinweisen auf potenzielle Kostensenkungen ■ Reduktion der klinischen Infektionszeichen und der Biofilmverdachtsfälle ■ Verbesserte durchschnittliche Behandlungsdauer, einhergehend mit hoher Zufriedenheit der Ärzte bezüglich Wirksamkeit und Häufigkeit der Verbandwechsel
2016 ^[63-65]	<p>In-vitro-Daten haben gezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Die antimikrobielle Wirksamkeit ionischen Silbers gegen Biofilm wird durch ionisches Silber mit einem Metall-Chelatbildner und einem Tensid stark verbessert, denn es entsteht eine synergistische Wirkung (Ag+ Technologie) <p>Klinische Beurteilungen aus der Praxis haben gezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Merkliche Verbesserungen in der Heilungsrate, im Geschwürzustand, im Schmerzgrad und im Wundbereich bei akzeptablem Unbedenklichkeitsprofil ■ Die Wunden wechselten im Allgemeinen vom stagnierenden oder schlechter werdenden Zustand zu einer Besserung, die Exsudatmenge verbesserte sich und der Gewebetyp veränderte sich vom großflächigen Verdacht auf Biofilm hin zu weitgehend Granulationsgewebe

Zusammenfassung

Die Wundheilung tritt normalerweise innerhalb eines vorhersehbaren Zeitraums ein, in manchen Fällen dauert sie aber länger oder wird nie erreicht. Der Heilungsprozess ist eine komplexe Interaktion aus Faktoren, die mit dem Patienten, mit der Wunde, mit der durchgeführten Behandlung und der Kompetenz und dem Wissen von Ärzten und anderen medizinischen Fachleuten zu tun haben. Eine sorgfältige erste Einschätzung und wiederholte Beurteilung der Therapie sind erforderlich, um die potenziellen Faktoren der Wundkomplexität zu erkennen und einzuschätzen. In den letzten Jahren hat man erkannt, dass bestimmte Faktoren einen beträchtlichen Einfluss auf die Heilung einschließlich Wundinfektion, Biofilm und Exsudat haben.

Für Ärzte ist es nach wie vor eine Herausforderung, zeitnah wirkungsvolle therapeutische Strategien umzusetzen, um die Wundkomplexität zu verringern, die Symptome des Patienten in den Griff zu bekommen, dessen Erwartungen zu erfüllen und nach Möglichkeit eine Heilung zu erzielen. Auch der Antriebe, Finanzierung für wirkungsvolle und kosteneffiziente Wundversorgungstherapien zu bekommen, wird immer drängender.

Innovative Strategien für die Diagnose und Behandlung sind entscheidend. Veränderungen in der Vorgehensweise bei der Wundversorgung könnten zu einer besseren Kontrolle über die Symptome und zu besseren langfristigen Ergebnissen, geringeren wirtschaftlichen Kosten und einer besseren Lebensqualität für den Patienten führen. Spannende Entwicklungen im Bereich der o.g. diagnostischen Tests am Behandlungsort haben das Potenzial, Verbesserungen in der Praxis zu bringen und einen gezielteren und effektiveren Ansatz in der Wundheilung zu ermöglichen. Die Entwicklung der Hydrofiber™ Technologie für Verbände mit dem Zusatz der Ag+ Technologie gegen Biofilm stellt ebenso einen Fall einer innovativen, fortschrittlichen Technologie für schwer heilende Wunden dar, die bestimmte Faktoren mit beträchtlichem Einfluss auf die Heilung bekämpft: Biofilm, Exsudat und Infektionsrisiko.

VERFASSER

1. Professor Roberto Brambilla, Responsabile Centro di Vulnologia Istituti Clinici Zucchi, Monza, Italien
2. Jennifer Hurlow, zertifizierte Pflegekraft (Nurse Practitioner) mit Spezialisierung auf Wunden und Vorstandsmitglied der Association Advancement of Wound Care
3. Stephan Landis MD, FRCP(C), Department Hospital Medicine, Ambulatory Wound Clinic Waterloo-Wellington CCAC Clinic, Guelph General Hospital, Guelph, Ontario, Kanada
4. Randall Wolcott, MD, Präsident, Professional Association & Research & Testing Lab of the South Plains, Texas, USA

*AQUACEL und Hydrofiber sind Handelsmarken von ConvaTec Inc. Alle übrigen Handelsmarken sind Eigentum der jeweiligen Inhaber. Dieser klinische Bericht wurde von ConvaTec gesponsert



Literaturangaben

1. Kantor J, Margolis DJ. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *Br J Dermatol* 2000; 142(5):960-4.
2. Vowden P. *Hard-to-heal wounds Made Easy*. Wounds International 2011; 2(4): Erhältlich auf <http://www.woundsinternational.com>
3. Acosta JB, del Barco DG, Vera DC, Savigne W, Lopez-Saura P, Guillen Nieto G et al. The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds. *Int Wound J* 2008; 5(4):530-9.
4. Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J, Schultz GS. *Biofilms Made Easy*. Wounds International 2010; 1(3): Erhältlich auf <http://www.woundsinternational.com>
5. International consensus. *Making the case for cost-effective wound management*. Wounds international 2013. Erhältlich zum Download auf www.woundsinternational.com
6. Dowsett C. Breaking the cycle of hard-to-heal wounds: balancing cost and care. *Wounds Int* 2015; 6(2):17-21.
7. International consensus. *Optimising wellbeing in people living with a wound. An expert working group review*. London: Wounds International, 2012. Erhältlich auf www.woundsinternational.com
8. Evidence-Based Synthesis Programme (EBSP) (2010) *Advanced Wound Care Therapies for Non-Healing Diabetic, Venous, and Arterial Ulcers: A Systematic Review*. Erhältlich auf www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0054957/pdf/PubMedHealth_PMH0054957.pdf (Zugriff am 15.03.16)
9. James G, Swogger E, Wolcott R, Pulcini E, Secor P, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2008 Jan 1; 16:37-44.
10. Percival S, Bowler P, 2004. Biofilms and their potential role in wound healing. *WOUNDS - A Compendium of Clinical Research and Practice* 2004 Jul 1; 16: 234-40.
11. Burmølle M, Thomsen TR, Fazli M, et al. Biofilms in chronic infections — a matter of opportunity — monospecies biofilms in multispecies infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010; 59:324-336.
12. Hurlow, J, Couch, K, Laforet, K, Bolton, L, Metcalf, D, Bowler, P, 2014. Clinical Biofilms: A Challenging Frontier in Wound Care. *Advances in wound care* 2015 May 1; 4:295-301.
13. Metcalf D, Bowler P. Biofilm delays wound healing: a review of the evidence. *Burns & Trauma* 2013; 1(1): 5-11.
14. Wolcott RD, Rhoads DD, Dowd SE. Biofilms and chronic wound inflammation. *J Wound Care* 2008; 17(8):333-41.
15. Leaper DJ, Schultz G, Carville K, Fletcher J, Swanson T & Drake R (2012). Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years? *International Wound Journal* 9(Suppl 2): 1-19.
16. Bjarnsholt T (2013) The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS* 121 (Suppl 136): 1-51.
17. Lächli S, Swanson T, Serena T, Harding K. The use of a point-of-care test for bacterial protease activity in chronic wounds. *Wounds International* 2015; 6(4).
18. Watters C, Everett J, Haley C, Clinton A, Rumbaugh K. Insulin treatment modulates the host immune system to enhance *Pseudomonas aeruginosa* wound biofilms. *Infect Immun* 2014, 82(1):92-100.
19. Souza MC, dos Santos LS, Sousa LP, Faria YV, Ramos JN, Sabbadini PS et al. Biofilm formation and fibrinogen and fibronectin binding activities by *Corynebacterium pseudophtheriticum* invasive strains. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2015 Jun 1; 107(6):1387-99.
20. Sillanpaa J, Chang C, Singh KV, Montealegre MC, Nallapareddy SR, Harvey BR et al. Contribution of individual Ebp Pilus subunits of *Enterococcus faecalis* OG1RF to pilus biogenesis, biofilm formation and urinary tract infection. *PLoS one* 2013; 8(7):e68813.
21. Chavakis T, Wiechmann K, Preissner KT, Herrmann M. *Staphylococcus aureus* interactions with the endothelium: the role of bacterial 'secretable expanded repertoire adhesive molecules' (SERAM) in disturbing host defense systems. *Thrombosis and haemostasis* 2005; 94(2):278-85.
22. Singh R, Ray P. Quorum sensing-mediated regulation of staphylococcal virulence and antibiotic resistance. *Future microbiology* 2014; 9(5):669-81.
23. Lavery G, Gorman SP, Gilmore BF. Biomolecular mechanisms of staphylococcal biofilm formation. *Future microbiology* 2013; 8(4):509-24.
24. Coggan KA, Wolfgang MC. Global regulatory pathways and cross-talk control *Pseudomonas aeruginosa* environmental lifestyle and virulence phenotype. *Current issues in molecular biology* 2012; 14(2):47-70.
25. Swanson T, Grothier L, Schultz G. *Wound Infection Made Easy*. Wounds International 2014. Erhältlich auf www.woundsinternational.com
26. Whitfield GB, Marmont LS, Howell PL. Enzymatic modifications of exopolysaccharides enhance bacterial persistence. *Front Microbiol* 2015; 6:471.
27. Moyat M, Velin D. Immune responses to infection. *WJG* 2014; 20(19):5583-93.
28. Durand E, Cambillau C, Cascales E, Journet L, Vgr G, Tae, Tle, and beyond: the versatile arsenal of Type VI secretion effectors. *Trends in microbiology* 2014; 22(9):498-507.
29. Raymond B, Young JC, Pallett M, Endres RG, Clements A, Frankel G. Subversion of trafficking, apoptosis, and innate immunity by type III secretion system effectors. *Trends in microbiology* 2013; 21(8):430-41.
30. Torres VJ, Stauff DL, Pishchany G, Bezbradica JS, Gordy LE, Iturregui J et al. A *Staphylococcus aureus* regulatory system that responds to host heme and modulates virulence. *Cell host & microbe* 2007; 1(2):109-19.
31. Harrison-Balestra C, Cazzaniga AL, Davis SC, Mertz PM. A wound-isolated *Pseudomonas aeruginosa* grows a biofilm in vitro within 10 hours and is visualized by light microscopy. *Dermatologic surgery* 2003; 29(6):631-5.
32. Schooling SR, Beveridge TJ. Membrane vesicles: an overlooked component of the matrices of biofilms. *Journal of bacteriology* 2006; 188(16):5945-57.
33. Diegelmann RF. Excessive neutrophils characterize chronic pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 2003; 11(6):490-5.
34. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, Bennett N, Gibson J, Burslem F et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7(6):442-52.
35. Mori S, Pawankar R, Ozu C, Nonaka M, Yagi T, Okubo K. Expression and Roles of MMP-2, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, and TIMP-2 in Allergic Nasal Mucosa. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4(4):231-9.
36. Nwomeh BC, Liang HX, Cohen IK, Yager DR. MMP-8 is the predominant collagenase in healing wounds and non-healing ulcers. *The Journal of surgical research* 1999; 81(2):189-95.
37. Purevdorj-Gage B, Costerton WJ, Stoodley P. Phenotypic differentiation and seeding dispersal in non-mucoid and mucoid *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Microbiology* 2005; 151(Pt 5):1569-76.
38. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2(2):95-108.
39. Sun Y, Smith E, Wolcott R, Dowd SE. Propagation of anaerobic bacteria within an aerobic multi-species chronic wound biofilm model. *J Wound Care* 2009; 18(10):426-31.
40. Romanelli M, Vowden K, Weir D. Exudate management Made Easy. *Wounds Int* 2010; 1(2); Erhältlich auf <http://www.woundsinternational.com>
41. Bishop SM et al. Moisture Balance: Optimizing the wound-dressing interface. *J of Wound Care* 2003; 12(4).
42. Minematsu T, Yamamoto Y, Nagase T, Nakagami G, Sugama J, Sanada H. Changes in tissue structure and barrier function in macerated skin. *J Jpn WOCM* 2011; 15: 278-281
43. Young T (2012) Using a protease test to inform wound care treatment decisions. *Wounds UK* 8(4): 74-80.
44. Dowsett C, Newton H. Wound bed preparation: TIME in practice. *Wounds UK* 2005 Mar; 1(3):58.
45. DaCosta RS, Kulbatski I, Lindvere-Teene, D Starr, K Blackmore, J Silver, J Opoku, Y Wu, P Mededeiros, W Xu, L Xu, B Wilson, C Rosen, R Linden. Point-of-care autofluorescence imaging for real-time sampling and quantitative guidance of bioburden in chronic wounds: First-human results. *PLoS one* Mar 2015 19; 10(3):e0116623.
46. Wu YC, M Smith, A Chu, L Lindvere-Teene, D Starr, K Tapang, R Shekhman, O Wong, R Linden, RS DaCosta. Handheld fluorescence imaging device detects subclinical wound infection in an asymptomatic patient with chronic diabetic foot ulcer: a case report. *Int Wound J* 2015 Apr 1.
47. Kanazawa T, Nakagami G, Goto T, Noguchi H, Oe M, Miyagaki T, Hayashi A, Sasaki S, Sanada H. Use of smartphone attached mobile thermography assessing subclinical inflammation: a pilot study. *J Wound Care* 2016; 25:177-82.
48. Tegl G, Schiffer D, Sigl E, Heinzle A, Guebitz GM. Biomarkers for infection: enzymes, microbes, and metabolites. *Appl Microbiol Biotechnol* 2015; 99:4595-614.
49. Thet NT, Alves DR, Bean JE, Booth S, Nzakizwanayo J, Young AE, Jones BV, Jenkins AT. Prototype Development of the Intelligent Hydrogel Wound Dressing and Its Efficacy in the Detection of Model Pathogenic Wound Biofilms. *ACS Appl Mater Interfaces* 2015, Oct 22 [Epub vor Druck].
50. Tamayol A, Akbari M, Zilberman Y, Comotto M, Lesho E, Serex L, Bagherifard S, Chen Y, Fu G, Ameri SK, Ruan W, Miller EL, Dokmeci MR, Sonkusale S, Khademhosseini A. Flexible pH-Sensing Hydrogel Fibers for Epidermal Applications. *Adv Healthc Mater* 2016; 5:711-9].
51. Hutchinson JJ & Lawrence JC. *Wound infection under occlusive dressings* 1991 Feb 28; 17(2):83-94.
52. Winter G. Formation of the Scab and the Rate of Epithelisation of Superficial Wounds in the Skin of the Young Domestic Pig. *Nature* 1962; 293-294.
53. Jones VJ. The use of gauze: Will it ever change? *J Wound* 2006; 3:79-86.
54. Thomas S. Hydrocolloid dressings in the management of acute wounds: a review of the literature. *Int Wound J* 2008; 5:602-13.
55. Queen D. Technology update: Understanding Hydrofiber® Technology. *Wounds International* 2010; 1(5).
56. Waring MJ, Parsons D. Physicochemical characterisation of carboxy-methylated spun cellulose fibres. *Biomaterials* 2000; 22: 903-12.
57. Walker M, Hobot JA, Newman GR, Bowler PG. Scanning electron microscopic examination of bacterial immobilisation in a carboxymethyl cellulose (AQUACEL®) and Alginate Dressing. *Biomaterials* 2003; 24: 883-90.
58. Parsons D. *Designing a dressing to address local barriers to wound healing. In: Next-generation antimicrobial dressings: AQUACEL™ Ag+ Extra™ and Ribbon*. London: Wounds International 2014 (Suppl). Erhältlich zum Download auf www.woundsinternational.com
59. Said J, Walker M, Parsons D, Stapleton P, Beezer AE, Gaisford S. An in vitro test of the efficacy of an anti-biofilm wound dressing. *Int J Pharm* 2014; 474:177-81.
60. Seth AK, Zhong A, Nguyen KT, Hong SJ, Leung KP, Galiano RD, Mustoe TA. Impact of a novel, antimicrobial dressing on in vivo, *Pseudomonas aeruginosa* wound biofilm: quantitative comparative analysis using a rabbit ear model. *Wound Repair Regen* 2014; 22:712-9.
61. Harding KG, Szczepkowski M, Mikosiński J, Twardowska-Sauchka K, Blair S, Ivins NM, Saucha W, Cains J, Peters K, Parsons D, Bowler P. Safety and performance evaluation of a next-generation antimicrobial dressing in patients with chronic venous leg ulcers. *Int Wound J* 2015. doi:10.1111/iwj.12450.
62. Walker M, Metcalf D, Parsons D, Bowler P. A real-life clinical evaluation of a next-generation antimicrobial dressing on acute and chronic wounds. *J Wound Care* 2015; 24:11-22.
63. Metcalf D, Parsons D, Bowler P. A next-generation antimicrobial wound dressing: a real-life clinical evaluation in the UK and Ireland. *J Wound Care* 2016; 25:132-8.
64. Metcalf DG, Parsons P, Bowler PG. Clinical safety and effectiveness evaluation of a new antimicrobial wound dressing designed to manage exudate, infection and biofilm. *Int Wound J* 2016; doi:10.1111/iwj.12590.
65. Bowler PG, Parsons D. Combatting wound biofilm and recalcitrance with a novel anti-biofilm Hydrofiber® wound dressing. *Wound Medicine* 2016; 14:6-11.