

Introductie

Biofilm is een primaire oorzaak van de chroniciteit van wonden (Høiby et al, 2015; Wolcott et al, 2016; Wolcott et al, 2017) en wordt gekenmerkt door recidiverende inflammatie en een slechte respons op antimicrobiële therapieën (Høiby et al, 2015; Wolcott et al, 2016; Wolcott, 2017).

De resultaten van een systematische review en meta-analyse (Malone et al, 2017) bevestigen de aanwezigheid van een biofilm in ongeveer 78% van alle chronische wonden. Desondanks wordt vermoed dat een realistischer prevalentie van biofilm dicht bij 100% ligt (WUWHS, 2016) voor moeilijk te genezen wonden en daarom de klinische veronderstellingen ondersteunt dat biofilms alomtegenwoordig zijn in dit soort wonden.

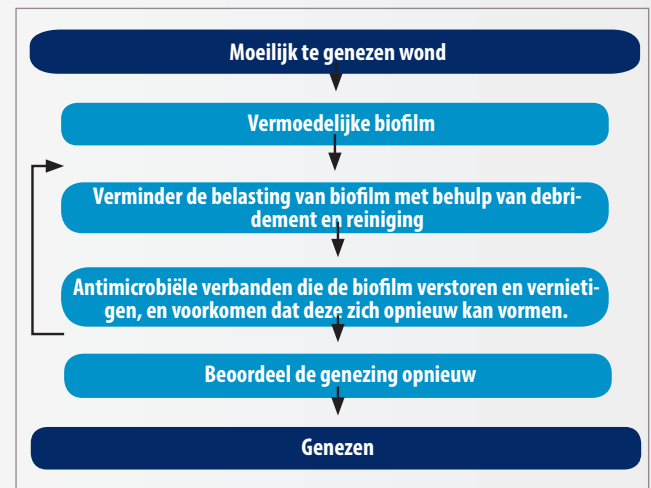
Een beter begrip en beheer van biofilms bij moeilijk te genezen wonden - en het gebruik van nieuwe behandelingen en technologieën - zijn noodzakelijk om de wondgenezing te verbeteren (Wolcott, 2017). Een focus op vroegtijdige interventie is ook nodig om biofilms te managen voordat de chroniciteit van de wonden een serieus probleem wordt.

Biofilm en moeilijk te genezen wonden

Hoewel er enige discussie bestaat over de exacte mechanismen waarmee de biofilm de wondgenezingsprocessen belemmert, suggereren de huidige gegevens dat de wond in een laaggradige, ineffektieve inflammatoire toestand wordt gehouden, waardoor normale wondgenezing niet kan plaatsvinden (Bjarnsholt et al, 2008; Gurjala et al, 2011). De aanhoudende inflammatoire respons wordt geassocieerd met verhoogde niveaus van pro-inflammatoire cytokinen. Dit leidt tot een toenemend aantal neutrofielen, macrofagen en mestcellen, die proteasen en reactieve zuurstofspecies (ROS) beginnen af te scheiden, waardoor uiteindelijk de activiteit van de gastheercel, die essentieel is voor genezing, wordt vernietigd. Uit werk van Gurjala en collega's (Gurjala et al, 2011) blijkt eveneens dat de biofilm de epithelialisatie en granulatiweefselvorming (*in vivo*) belemmert. Over het algemeen resulteren deze mechanismen in de progressie naar een chronische toestand met de typische tekenen en kenmerken van moeilijk te genezen wonden (Bjarnsholt et al, 2008).

De impact van moeilijk te genezen wonden op patiënten, artsen en gezondheidszorgsystemen is goed gedocumenteerd (Guest et al, 2015; Sen, 2019), met verhoogde kosten, evenals de effecten op de gezondheid en de levenskwaliteit van de patiënt.

Het verband tussen moeilijk te genezen wonden en biofilms, alsmede de gevolgen daarvan, geeft aan dat er behoefte is aan een verandering in de aanpak, waarbij de nadruk ligt op vroegtijdige interventie door middel van op biofilm gebaseerde wondzorgstrategieën, zoals: effectieve wondreiniging, debridement en het gebruik van bewezen en effectieve antimicrobiële stoffen tegen biofilms (Figuur 1).



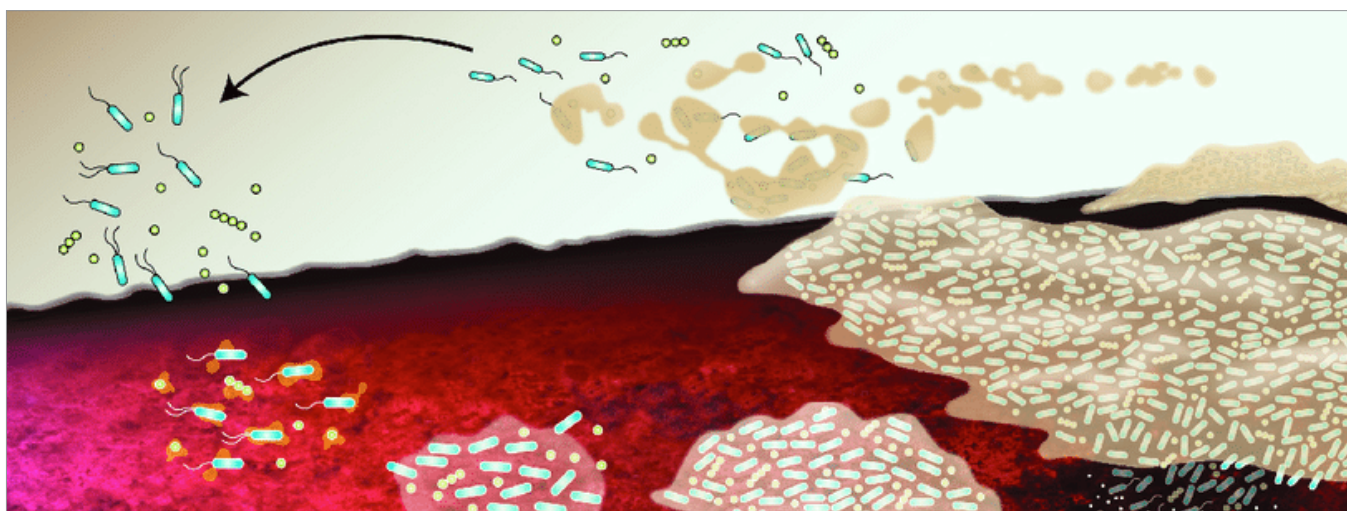
Figuur 1. Wondzorgmodel gebaseerd op biofilm (aangepast van WUWHS, 2016)

Kader 1. Wat is een moeilijk te genezen wond? (Aangepast van Frykberg & Banks, 2015; Atkin et al, 2019)

- Een moeilijk te genezen wond kan worden gedefinieerd als een wond die de normale fasen van wondgenezing niet netjes op een tijdige manier en volgens de standaard therapieën doorloopt (Troxler et al, 2006).

Moeilijk te genezen wonden worden vaak geassocieerd met:

- Inflammatie: vertraagde toestand in de inflammatiefase van de wondgenezing.
- Infectie: de wond kan geïnfecteerd lijken of geen duidelijke tekenen van infectie vertonen.
- Biofilm: erkend als een belangrijke bijdrager aan de moeilijk te genezen toestand.
- Aanwezigheid van bepaalde risicofactoren, ongeacht het moment: comorbiditeiten van de patiënt, voorgeschiedenis van wondrecidief, wondcomplicaties, enz.
- Moeilijk te genezen wonden delen bepaalde gemeenschappelijke kenmerken, waaronder buitensporige niveaus van pro-inflammatoire cytokinen, proteasen, ROS en senescente cellen, en een tekort aan stamcellen die vaak ook disfunctioneel zijn.



Figuur 2. Ontwikkeling en maturatie van een biofilm in een wond

Het belang van antimicrobiële middelen

Biofilms zijn moeilijk te bestrijden en vereisen een proactieve beheersbenadering (WUWHS, 2016). De vorming van een biofilm kan binnen enkele minuten beginnen na de aanhechting van de microbiële cellen op het oppervlak in de wond, met progressie naar een volgroeide staat na uren of dagen, afhankelijk van de microbiële samenstelling (Bester et al, 2010). Naarmate de biofilmvorming vordert, wordt deze steeds toleranter voor antibiotica en antiseptica en dus moeilijk te verwijderen. Dit betekent dat het bestrijden van een biofilm een tijdsafhankelijk proces is, en dat elke beheersstrategie voor biofilms met deze cyclus rekening moet houden (Figuur 2).

Op biofilm gebaseerde wondverzorging omvat meestal de fysieke verwijdering ervan, zoals debridement, krachtige reiniging of irrigatie. Dit zijn belangrijke stappen in de strijd tegen biofilms en moeten de basis vormen voor effectief wondbeheer. Een volgroeide biofilm is echter zeer robuust, en daardoor zal er waarschijnlijk resterende biofilm blijven bestaan, waarvan gebleken is dat die zich binnen 24 uur na de mechanische verstoring opnieuw zal vormen (Bester et al, 2010). Daarom is het belangrijk om ervoor te zorgen dat de resterende biofilm, zelfs na debridement en reiniging, onder controle wordt gehouden en dat deze niet de kans krijgt om zich opnieuw te ontwikkelen door een antimicrobieel middel met vertraagde afgifte te gebruiken.

Niet alle topische antimicrobiële therapieën zijn hetzelfde en niet alle antimicrobiëleverbanden zijn specifiek ontwikkeld om biofilms te beheren. Het is daarom belangrijk om te kiezen voor technologieën die ontworpen zijn om de biofilms in wonden te bestrijden, waarbij een combinatie van zowel anti-biofilm- als antimicrobiële middelen wordt gebruikt. Daarnaast, vanwege de zelfbeschermende aard van biofilms en de overlevingsmodaliteiten ervan, moedigen richtlijnen, zoals de European Society for Clinical Microbiology and Infectious

Diseases (Høiby, 2015), het gebruik aan van meer geavanceerde technologieën die biofilm-verstorende middelen bevatten om de effectiviteit van het antimicrobiële middel tegen de biofilmstructuur te maximaliseren.

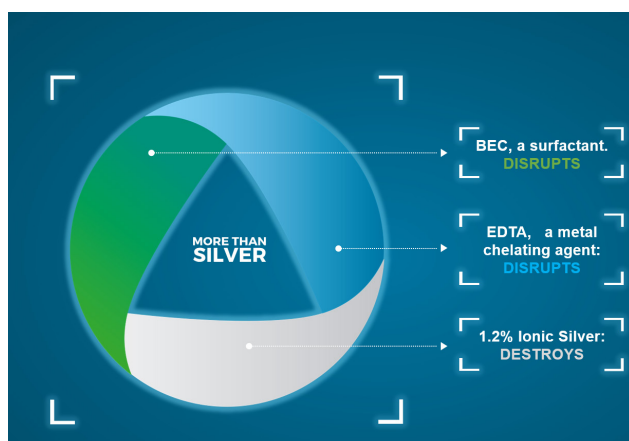
Kader 2 Gewenste eigenschappen van een anti-biofilm wondverband

- Vermogen om de biofilmstructuur te verstoren en te vernietigen
- Veilige en effectieve antimicrobiële werking
- Aanhoudende activiteit, waardoor de biofilm zich niet opnieuw kan vormen
- Capaciteit om exsudaat te beheren: absorberen en vasthouden van exsudaat
- Vermogen om bacteriën en de verstoorte biofilmstructuren vast te houden en te vernietigen
- Vermogen om een vochtige omgeving voor wondgenezing te bieden om autolytisch debridement te bevorderen

Introductie van MEER DAN ZILVER-technologie

AQUACEL™ Ag+ Extra™ (ConvaTec Ltd) is een Hydrofiber™ verband dat speciaal is ontworpen om de problemen van wondexsudaat, infectie en biofilm aan te pakken. Deze MEER DAN ZILVER-technologie is een belangrijk onderdeel van de AQUACEL Ag+ Extraverbanden, door de combinatie van drie middelen die synergetisch samenwerken om biofilms te bestrijden en wondgenezing te ondersteunen (Figuur 3).

Het absorberende en zeer retentieve Hydrofiber-verband bevat ionisch zilver, dat goed ingeburgerd is als een effectief antimicrobieel middel. In AQUACEL Ag+ Extraverbanden wordt het ionische zilver gebruikt in combinatie met andere middelen waardoor het ionische



Figuur 3. MEER DAN Zilver-technologie

zilver effectiever kan werken tegen biofilms (Said et al, 2014).

De drie belangrijkste componenten zijn:

1. Benzethoniumchloride (BEC), een oppervlakte-actieve stof. Oppervlakte-actieve stoffen helpen stoffen om zich te mengen en te verspreiden door de oppervlaktetension (de cohesiekrachten) tussen de stoffen te verlagen. BEC vermindert de oppervlaktetension tussen de biofilm en het wondbed, alsmede tussen de componenten in de biofilmmatrix, waardoor het gemakkelijker wordt om de biofilm vrij te maken, te verspreiden en het opnieuw vormen ervan te ontmoedigen; BEC vergemakkelijkt ook de verwijdering van een biofilm uit een wond door de opname van biofilmresten door het verband te verbeteren (Said et al, 2014; Seth et al, 2014).
2. Ethyleendiaminetetraazijnzout dinatriumzout (EDTA), een chelaatvormer. De structuur en de viscositeit van de biofilmmatrix is voornamelijk het resultaat van een verknoping tussen meerwaardige metaalionen, zoals calcium en ijzer, die door micro-organismen uit het exsudaat worden gefilterd; door chelaatvormers te concurreren om deze ionen te verwijderen, waardoor verstoring en vloeibaarmaking van de biofilmmatrix wordt bevorderd en reconstructie ervan wordt voorkomen (Banin et al, 2006). EDTA versterkt ook het effect van oppervlakte-actieve stoffen, dus er is een wederzijdse versterking tussen de acties van BEC en EDTA (Said et al, 2014).
3. 1,2% ionisch zilver (Ag^+), een antimicrobiële stof die alleen in geïoniseerde vorm actief is. Ionisch zilver is effectief bij lage concentraties, omdat het selectief wordt aangetrokken naar de plaatsen van de bacteriële celwand, waar het zich ophoopt en vervolgens de cel binnendringt, en daar het DNA beschadigt, de eiwitten en enzymen denatureert en de eiwitsynthese verstoort; de microbiële celwand wordt vervolgens poreus en de inhoud lekt eruit (Hobot, 2008). Deze multimodale microbicide werking van ionisch zilver resulteert in een breed werkingsspectrum en weinig neiging tot ontwikkeling van microbiële weerstand. De werking van

BEC en EDTA stelt de micro-organismen, die voorheen in de biofilmmatrix waren beschermd, bloot aan de antimicrobiële effecten van het ionische zilver (Said et al, 2014).

Deze drie componenten werken synergetisch om de biofilm te verstoren en te vernietigen, en om nieuwe vorming ervan te voorkomen, zodat wondprogressie en wondgenezing worden bevorderd (Said et al, 2014).

Bewijs voor MEER DAN ZILVER-technologie

Het synergetische (wederzijds versterkende) vermogen van deze drie componenten om biofilms te verstoren en te vernietigen en de nieuwe vorming ervan te voorkomen, is *in vitro* aangetoond (Said et al, 2014). Dit onderzoek toonde aan dat EDTA en BEC, noch alleen, noch in combinatie, een bactericide werking tegen bacteriën in biofilms hadden, maar dat wanneer ze werden toegevoegd aan ionisch zilver, ze de verstoreng van de biofilm vergemakkelijkten en het antimicrobiële effect van ionisch zilver versterkten.

Uit een *in vitro* onderzoek bleek dat de combinatie van ionisch zilver met een metaalchelaatvormer en een oppervlakte-actieve stof in een verbandmiddel een synergetisch effect produceerde dat de antimicrobiële werkzaamheid van ionisch zilver tegen biofilms aanzienlijk verbeterde (Bowler & Parsons, 2016). De conclusie van het onderzoek was dat het gebruik van al deze elementen gecombineerd in het verband aanzienlijk bijdraagt aan het beheer van biofilm-infecties en de genezing bemoedigt bij patiënten die leven met lastige wonden die niet willen genezen (Bowler & Parsons, 2016).

Een klinische evaluatie bij gebruik van AQUACEL Ag+ Extra verbanden in vertraagde of verslechterende wonden die als aangetast werden beschouwd door infectie en/of biofilm, beoordeelde het vermogen van het verband om het wondexsudaat, de infectie en de biofilm te beheren en de progressie naar genezing te bevorderen (Metcalf et al, 2017). Na een gemiddelde behandelingsperiode van 3,9 weken, werden de wondtoestanden verschoven van stagnerend/ verslechtering naar hoofdzakelijk verbeterd, en de exsudaatniveaus werden verschoven van matig/ hoog naar matig/ laag. Alle tekenen van een klinische infectie werden gemiddeld genomen verminderd, waarbij de verdenking van een biofilm daalde van 54% tot 27% van de gevallen. Er werd geconcludeerd dat het succesvolle beheer van exsudaat, infectie en biofilm resulteerde in een opmerkelijke verbetering van de gezondheid en grootte van de wond. Zie Figuur 4 voor de wondstatus bij baseline en na evaluatie in dit onderzoek.

Een onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van het verband bij patiënten die gedurende 4 weken met AQUACEL Ag+-verband

De strijd winnen om de genezing te bevorderen: AQUACEL™ Ag+ verband bevordert de genezing bij vertraagde of verslechterde chronische wonden

Studie

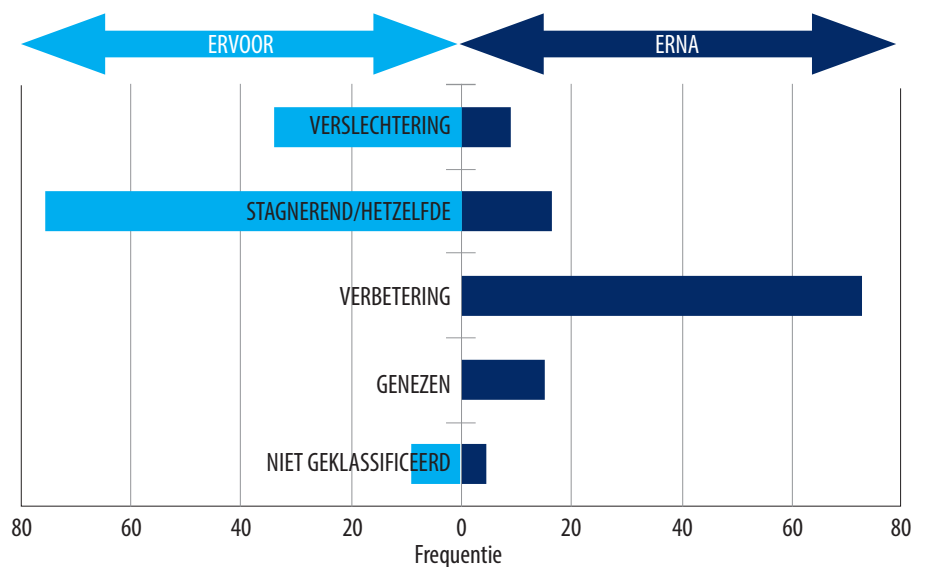
111 patiënten, met niet-genezende wonden uit 60 centra in het Verenigd Koninkrijk en Ierland.

Resultaten

- 78% van de wonden evolueerde naar genezing, 13% genas volledig gedurende een gemiddelde evaluatieperiode van 3,9 weken.
- 83% van de wonden vorderde in de belangrijkste parameters voor wondgenezing (exsudaat, vermoedelijke biofilm en wondgenezingsstatus).
- Biofilm werd vaker vermoed (54%) dan enig ander klinisch teken van infectie bij baseline. Dit daalde tot 27% bij de eindevaluatie.

Doel

Om het vermogen van AQUACEL Ag+ Extra verbanden aan te tonen om de genezing van chronische wonden, die werd vertraagd of verslechterde bij baseline, te bevorderen.



Figuur 4. Wondstatus bij baseline (lichtblauw) en na de introductie van AQUACEL Ag+ Extra verbanden (donkerblauw), van Metcalf et al (2017)

werden behandeld voor chronische veneuze beenulcera met tekenen van klinische infectie, gevolgd door beheer met AQUACEL verbanden gedurende 4 weken (Harding et al, 2016). Na 8 weken werd substantiële wondverbetering waargenomen: Bij 12% van de patiënten waren de ulcera genezen en bij 76% van de patiënten toonde de ulcus verbetering. De gemiddelde ulcusgrootte was met 55% afgenomen. De patiënten rapporteerden minder pijn naarmate het onderzoek vorderde. Er werden aanzienlijke verbeteringen waargenomen bij patiënten met ulcera die geacht werden behandeld te moeten worden met systemische antibiotica of topische antimicrobiële middelen bij baseline, met een gemiddelde vermindering van het wondgebied met 70%. Het verband bleek ook een aanvaardbaar veiligheidsprofiel en verdraagzaamheid te hebben.

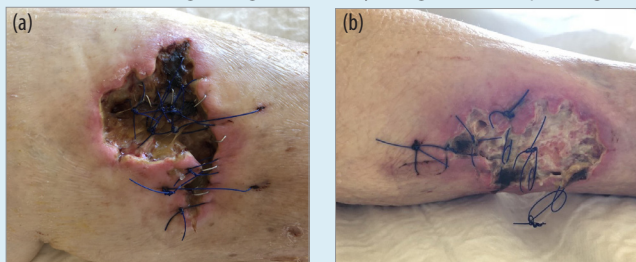
In een *in vivo* onderzoek met gebruik van een niet-besmet, gedeeltelijk verdikt varkenswondmodel werden de effecten van AQUACEL Ag+ Extra verbanden bij normale wondgenezing beoordeeld (Davis et al, 2018). De conclusie van het onderzoek was dat er geen noemenswaardige interferentie was bij normale wondgenezing in vergelijking met een Hydrofiber-verband met zilver (zonder anti-biofilmtechnologie) en een polyurethaanfilmverband.

Casestudies

Deze bevindingen zijn ook terug te vinden in casestudie 1 en 2, waarin AQUACEL Ag+ Extra verbanden werden gebruikt als onderdeel van een behandeling om de toestand van de ulcera te verbeteren. In de eerste casus werden AQUACEL Ag+ Extra verbanden geselecteerd voor gebruik om tekenen van een biofilm aan te pakken. Deze behandeling bleek effectief te zijn bij het oplossen van infecties en het bevorderen van de wondgenezing. Het gebruik van AQUACEL Ag+ Extra verbanden in de tweede casus presenteerde een wond die tijdens de behandeling aanzienlijk was verkleind, met vastgestelde positieve progressie. In deze casus werden verminderde exsudaatwaarden en een verbeterde mobiliteit waargenomen. Na 28 dagen behandeling was de wond genezen.

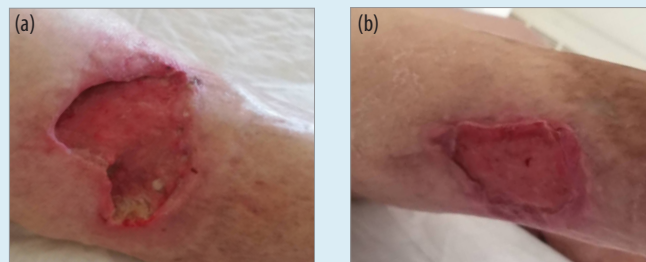
Casestudie 1 (met dank aan Katia Furtado)

- 68-jarige vrouw, aanvankelijk opgenomen in het ziekenhuis na een val met als gevolg een gebroken dijbeen
- Meerdere comorbiditeiten, waaronder: hypertensie, chronische veneuze aandoening, chronische nierziekte, reumatoïde artritis, dyslipidemie, depressie en diepe veneuze trombose
- Voorheen was ze mobiel en actief, en had ze een drukke baan.
- Na de operatie van de fractuur verergerde haar nierinsufficiëntie en was dialyse nodig. Ze ontwikkelde een post-operatieve wondinfectie, en twee andere beenulcera werden gediagnostiseerd (Figuren 5a en b)
- Verdere chirurgische behandeling werd geprobeerd om de beenulcera te sluiten, maar was niet succesvol
- Een wondzorgplan werd geïmplementeerd:
 - Alle hechtingen werden verwijderd
 - De wond werd gereinigd met een fysiologische zoutoplossing en



Figuur 5. Wonden bij presentatie, vóór het gebruik van AQUACEL Ag+ Extra verbanden: (a) Linkerbeen (b) Rechterbeen

- werd gedebrideerd met behulp van een huidcurette
- AQUACEL Ag+ Extra verbanden werden geselecteerd vanwege tekenen van biofilm, gebruikt als primair verband en gefixeerd met een gaasverband van de tenen tot de knie
- Het verband werd drie keer per week verschoond
- De laatste antibiotica werd gestopt
- De pijn werd behandeld met transcutane morfine, en de voedingsproblemen werden aangepakt door toevoeging van twee (hyperproteïne en hypercalorisch) voedingssupplementen aan het dagelijkse dieet van de patiënt.
- Behandelingen met gebruik van AQUACEL Ag+ Extra verbanden hadden de infectie binnen 8 weken onder controle, waarna een schuimverband werd geselecteerd en de wond geleidelijk genas (Figuren 6a en b).



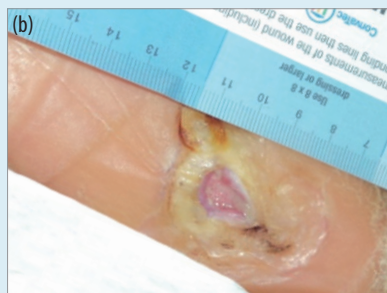
Figuur 6. Na 8 weken gebruik van AQUACEL Ag+ Extra verbanden: (a) Linkerbeen (b) Rechterbeen

Casestudie 2 (met dank aan Kathryn Braun)

- 47-jarige man, met een al 2 maanden durende diabetische voetulcus (DFU)
- Veroorzaakt door druk als gevolg van onvoldoende ontlasting van het plantaire aspect van de rechervoet, verergerd door overmatige verwijdering van callus
- Voorgeschiedenis van type 1-diabetes, behandeling met immunosuppressiva na een niertransplantatie in 1999 en onderliggende comorbiditeiten van congestief hartfalen en lymfoedeem
- Bij presentatie was de DFU 1,8 cm lang, 1,2 cm breed en 0,6 cm diep (ongeveer 1,3 cm³ in volume). Er was ook een plaatselijke uitholling van ongeveer 1 cm (Figuur 7a)
- Wondsymptomen: gemacereerde huid rondom de wond en onwelriekend, purulent exsudaat, plus hoge pijnniveaus en verminderde mobiliteit
- Eerder wondbeheer omvatte met cadexomeer-jodium geïmpregneerd verband bedekt met een schuimverband



Figuur 7a. Bij presentatie



Figuur 7b. Na 14 dagen gebruik van AQUACEL Ag+ Extra verbanden



Figuur 7c. Na 28 dagen gebruik van AQUACEL Ag+ Extra verbanden

- AQUACEL Ag+ Extra verbanden werden geïntroduceerd, gebruikt als primair verband, met verder gebruik van een secundair schuimverband (vervanging in overeenstemming met de lokale protocollen)
- Na 14 dagen behandeling met AQUACEL Ag+ Extra verbanden was de DFU aanzienlijk verminderd, zowel in lengte als in breedte, met een positieve progressie van 40% geel fibrine achtig weefsel naar 100% rood granulatiweefsel (Figuur 7b)
- De exsudaatniveaus waren verminderd, en eerder serosanguineus dan seropurulent. Ontlastende schuimvulling werd in het schoeisel van de patiënt aangebracht om het comfort te verhogen, aangezien de wond bijna gesloten was en de mobiliteit verbeterd.
- Na 28 dagen behandeling met AQUACEL Ag+ Extra verbanden was de DFU volledig gesloten (Figuur 7c).

Waarom wachten?

Uit recent bewijs is gebleken dat een verschuiving naar vroegtijdige en agressieve interventie op de biofilm noodzakelijk is (Edens et al, 2019). Hoewel in een recent onderzoek, 81% van de respondenten infectie en ontsteking beschouwden als de belangrijkste factor die de resultaten van wondgenezing beïnvloedde, zei 19% echter dat ze langer dan 5 weken zouden wachten alvorens een nieuw product of een therapeutische aanpak te overwegen (Ousey et al, 2018).

Nu wordt erkend dat deze 'kijk-en-wacht'-benadering niet effectief is, en tegen de tijd dat een wond als chronisch wordt beschouwd, we misschien al te lang hebben gewacht (Webb, 2017). Verlate aandacht of ondoeltreffende behandeling voedt de biofilm, waardoor niet-genezende wonden kunnen escaleren (Edens & Stevenson, 2019). Het is dan ook duidelijk dat er nieuwe strategieën nodig zijn, zoals MEER DAN ZILVER-technologie, waarbij gebruik wordt gemaakt van geavanceerde verbanden die een combinatie van zowel anti-biofilm- als antimicrobiële activiteit bieden. AQUACEL Ag+ Extra verband moet worden beschouwd als onderdeel van op biofilm gebaseerde wondverzorging voor alle wonden die niet normaal genezen.

De MEER DAN ZILVER-technologie in AQUACEL Ag+ Extra verband combineert drie belangrijke componenten die synergetisch werken om biofilm te bestrijden en wondgenezing te vergemakkelijken. Het is bewezen dat deze synergetische werking effectief is bij het aanpakken van het probleem van biofilm, waardoor genezing wordt vergemakkelijkt en de resultaten bij het beheer van moeilijk te genezen wonden worden verbeterd.

Auteurs

Katia Furtado Verpleegkundig specialiste, ULSNA (Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano), Polikliniek, Portugal

Vincent Siaw-Sakyi, Verpleegkundige, gespecialiseerd in weefsellevensvatbaarheid, Kent Community Health NHS Foundation Trust, Verenigd Koninkrijk

Philip Bowler, VP Wetenschap en Technologie, R&D, ConvaTec, Verenigd Koninkrijk

Deze Made Easy aanvulling werd ondersteund door een educatieve subsidie van ConvaTec.

AQUACEL, AQUACEL Extra en Hydrofiber zijn handelsmerken van ConvaTec Inc. Alle handelsmerken zijn eigendom van hun respectievelijke eigenaars. ©2019 ConvaTec Inc. AP-020513-MM

Referenties

- Atkin L, Bučko Z, Montero EC et al (2019) Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *J Wound Care* 23(3): s1-52
- Banin E, Brady KM, Greenberg EP (2006) Chelator-induced dispersal and killing of pseudomonas aeruginosa cells. *Appl Environ Microbiol* 72: 2064-9
- Bester E, Kroukamp O, Wolfaardt GM et al (2010) Metabolic differentiation in biofilms as indicated by carbon dioxide production rates. *Appl Environ Microbiol* 76(4): 1189-97
- Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen PO et al (2008) Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair Regen* 16(1): 2-10
- Bowler PG, Parsons D (2016) Combatting wound biofilm and recalcitrance with a novel anti-biofilm Hydrofiber wound dressing. *Wound Medicine* 14: 6-11
- Davis SC, Li J, Gil J (2018) The wound-healing effects of a next-generation anti-biofilm silver Hydrofiber wound dressing on deep partial-thickness wounds using a porcine model. *Int Wound J* 1-6. Online beschikbaar via doi: 10.1111/iwj.12935
- Edens C, Stevenson P (2019) Outliers: Reexamining wounds that fail to heal. *Wound Manag Prev* 65: 8-9
- Frykberg G, Banks J (2015) Challenges in the treatment of chronic wounds. *Adv Wound Care* 4(9): 560-82
- Guest J, Ayoub N, McIlwraith T (2015) Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK. *BMJ Open* 5(12)
- Gurjala AN, Geringer MR, Seth AK (2011) Development of a novel, highly quantitative in vivo model for the study of biofilm-impaired cutaneous wound healing. *Wound Repair Regen* 19(3): 400-10
- Harding KG, Szczepkowski M, Jacek Mikosiński et al (2016) Safety and performance evaluation of a next-generation antimicrobial dressing in patients with chronic venous leg ulcers. *Int Wound J* 13(4): 442-8
- Hobot J, Walker M, Newman G et al (2008) Effect of hydrofiber wound dressings on bacterial ultrastructure. *J Electron Microscop* (Tokyo) 57(2): 67-75
- Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C et al (2015) ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections. *Clin Microbiol Infect* 21 (Suppl 1): s1-25
- Malone M, Bjarnsholt T, McBain AJ et al (2017) The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *J Wound Care* 26(1): 20-5
- Metcalf GD, Parsons D, Bowler PG (2017). Clinical safety and effectiveness evaluation of a new antimicrobial wound dressing designed to manage exudate, infection and biofilm. *Int Wound J* 14(1): 203-13
- Ousey K, Gilchrist B, Jaimes H (2018) Understanding clinical practice challenges: a survey performed with wound care clinicians to explore wound assessment frameworks. *Wounds Int* 9(4): 58-62
- Said J, Walker M, Parsons D et al (2014) An in vitro test of the efficacy of an anti-biofilm wound dressing. *Int J Pharm* 474: 177-81
- Sen CK (2019) Human wounds and its burden: An updated compendium of estimates. *Adv Wound Care* 8(2)
- Seth AK, Zhong A, Nguyen KT et al (2014) Impact of a novel, antimicrobial dressing on in vivo, Pseudomonas aeruginosa wound: quantitative comparative analysis using a rabbit ear model. *Wound Repair Regen* 22: 712-9
- Troxler M, Vowden K, Vowden P (2006) Integrating adjunctive therapy into practice: the importance of recognising 'hard-to-heal' wounds. *World wide Wounds*. Online beschikbaar op www.worldwidewounds.com
- Webb R (2017) A chronic case of confusion. *J Wound Care* 26(8): 421
- Wolcott RD (2017) Biofilms cause chronic infections. *J Wound Care* 26(8): 423-5
- Wolcott R, Sanford N, Gabriliska R et al (2016) Microbiota is a primary cause of pathogenesis of chronic wounds. *J Wound Care* 25(Sup10): S33-43
- World Union of Wound Healing Societies (2016) Florence Congress Position Document: Management of biofilm. Online beschikbaar op www.woundsinternational.com