

Wprowadzenie

Biofilm jest głównym powodem przewlekłości ran (Høiby i in., 2015; Wolcott i in., 2016; Wolcott, 2017). i charakteryzuje się nawracającym się zapaleniem oraz słabą reakcją na terapie przeciwdrobnoustrojowe (Høiby i in., 2015; Wolcott i in., 2016; Wolcott, 2017).

Wyniki przeglądu systematycznego imeta-analizy (Malone i in., 2017) potwierdzają, że biofilm występuje przy 78% wszystkich ran przewlekłych. Pomimo to, podejrzewa się bardziej realistycznie, że biofilm występuje w prawie 100% (WUWHS, 2016) trudno gojących się ran i dlatego popierane są założenia kliniczne, że biofilm jest wszechobecny w tych typach ran.

Lepsze zrozumienie i kontrola biofilmu w trudno gojących się ranach - oraz wykorzystywanie nowych metod leczenia oraz technologii - są niezbędne do poprawy wyników leczenia (Wolcott, 2017). Nacisk na wczesną interwencję również jest niezbędny aby kontrolować biofilm zanim stanie się poważnym problemem.

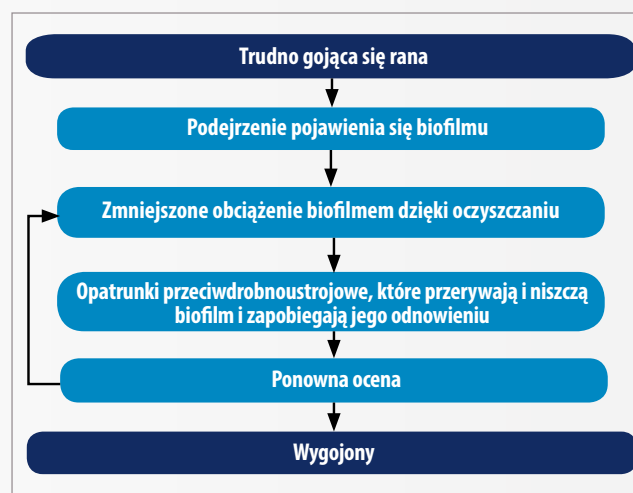
Biofilm i trudno gojące się rany

Chociaż prowadzona jest debata na temat dokładnych mechanizmów, dzięki którym biofilm zaburza procesy gojenia się ran, aktualne dane sugerują, że rana jest utrzymywana w stanie zapalnym, uniemożliwiającym prawidłowe jej gojenie się (Bjarnsholt i in., 2008; Gurjala i in., 2011). Długotrwała reakcja zapalna jest związana z podwyższonym poziomem cytokin prozapalnych. Prowadzi to do zwiększenia liczby neutrofilów, makrofagów i mastocytów, jakie zaczynają wydzielać proteazy i reaktywne formy tlenu (ROS), ostatecznie niszcząc aktywność komórek gospodarza, które są niezbędne w procesie gojenia rany. Badanie Gurjala i in. (Gurjala i in., 2011) także wskazuje, że biofilm upośledza epitelializację oraz tworzenie tkanki ziarninowej (in vivo). Ogólnie rzecz biorąc, mechanizmy te powodują przejście do stanu przewlekłego z typowymi objawami i cechami trudno gojących się ran (Bjarnsholt i in., 2008).

Wpływ trudno gojących się ran na pacjentów, lekarzy i system opieki zdrowotnej został dobrze udokumentowany (Guest i in.,

2015; Sen, 2019) i wiąże się z podwyższonymi kosztami, a także wpływem na zdrowie i jakość życia pacjenta.

Związek pomiędzy trudno gojącymi się ranami i biofilmem, a także tego konsekwencje, wskazują na potrzebę zmiany podejścia, koncentrując się na wczesnej interwencji poprzez strategię leczenia ran oparte na zwalczaniu biofilmu, które obejmują: skuteczne oczyszczanie ran, oczyszczanie mechaniczne rany i zastosowanie sprawdzonych i skutecznych środków przeciwdrobnoustrojowych i przeciw biofilmowi (Zdjęcie 1).



Zdjęcie 1. Model opieki nad raną z biofilmem (stworzono na podstawie WUWHS, 2016)

Ramka nr 1: Czym jest trudna do zagojenia się rana? (Stworzono na podstawie Frykberg & Banks, 2015; Atkin i in., 2019)

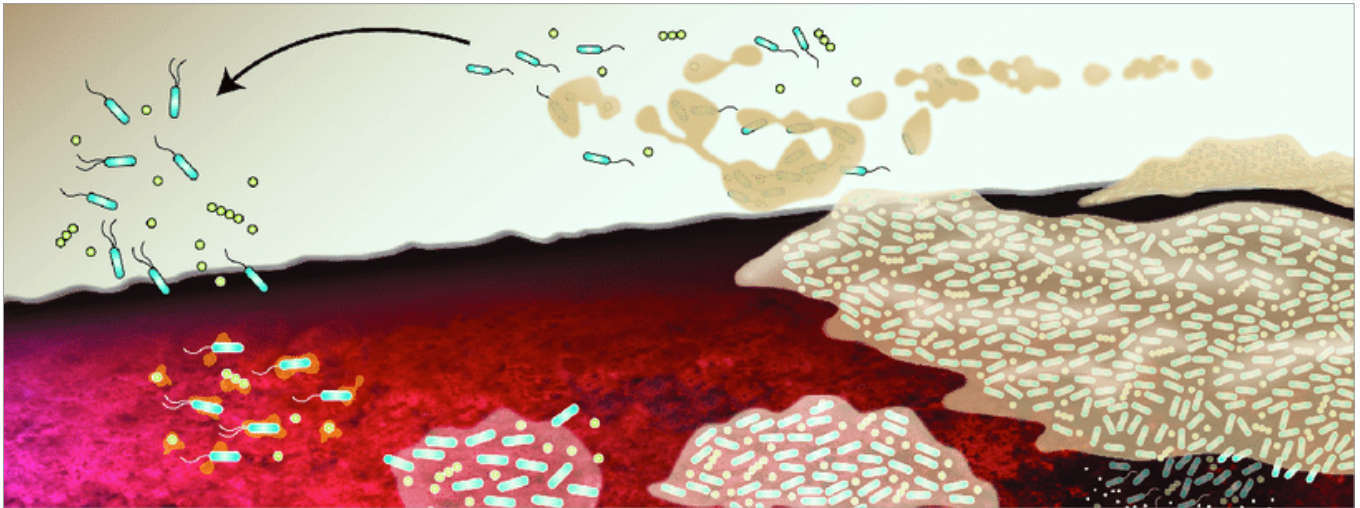
- Trudną do zagojenia się ranę można zdefiniować jako ranę, która nie przechodzi przez prawidłowe fazy gojenia w uporządkowany i terminowy sposób oraz z wykorzystaniem standardowych terapii (Troxler i in., 2006).

Trudnym do zagojenia ranom często towarzyszy:

- Zapalenie: stan zatrzymania w fazie zapalnej gojenia.
- Zakażenie: rana może wyglądać na zakażoną lub nie wykazywać wyraźnych oznak zakażenia.
- Biofilm: uznany za ważny czynnik w ranach trudnych do wygojenia.
- Obecność niektórych czynników ryzyka, niezależnie od czasu: choroby współistniejące pacjenta, historia nawrotów rany, komplikacje, itd.
- Rany trudno się gojące mają pewnewspólne cechy, w tym nadmierny poziom cytokin prozapalnych, proteaz, ROS i starzejących się komórek oraz niedobór komórek macierzystych, które często są również dysfunkcyjne.

Technologia
WIĘCEJ NIŻ SREBRO™

made
easy



Zdjęcie 2. Rozwój i dojrzewanie biofilmu w ranie

Znaczenie środków przeciwdrobnoustrojowych

Biofilm jest trudny do wyeliminowania i wymaga proaktywnego podejścia przy jego kontroli (WUWHS, 2016). Tworzenie biofilmu może rozpocząć się w ciągu kilku minut od przyłączenia się komórek drobnoustrojów do powierzchni rany, z ewaluacją do stanu dojrzałego w ciągu kilku godzin lub dni, w zależności od składu drobnoustrojów (Bester i in., 2010). W miarę postępu tworzenia biofilmu staje się on coraz bardziej odporny na antybiotyki i środki antyseptyczne i jest trudny do usunięcia. Oznacza to, że eliminacja biofilmu jest procesem zależnym od czasu i wszelkie strategie zarządzania biofilmem powinny uwzględniać ten cykl (Zdjęcie 2).

Leczenie ran oparte na zwalczaniu biofilmu zwykle obejmuje fizyczne usuwanie, takie jak oczyszczanie rany, energiczne czyszczenie lub irygacja. Są to kluczowe kroki w walce z biofilmem i powinny być podstawą każdego skutecznego leczenia ran. Dojrzały biofilm jest jednak wyjątkowo odporny, więc biofilm reszkowy prawdopodobnie pozostanie i, co wykazano, ulega on odrodzeniu w ciągu 24 godzin od mechanicznego naruszenia (Bester i in., 2010). Dlatego ważne jest, aby upewnić się, że biofilm reszkowy, nawet po oczyszczeniu, jest kontrolowany i nie ma możliwości odradzenia się, poprzez zastosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych o przedłużonym uwalnianiu, aby skutecznie zapobiegać odradzeniu się biofilmu.

Nie wszystkie aktualne terapie przeciwdrobnoustrojowe są takie same i nie wszystkie opatrunki antybakteryjne zostały opracowane specjalnie w celu kontroli biofilmu. Dlatego ważne jest, aby zdecydować się na technologie, które zostały zaprojektowane w celu zwalczania biofilmu w ranach, wykorzystując połączenie

środków przeciwbiofilmowych i przeciwdrobnoustrojowych. Ponadto, ze względu na samoobronną naturę biofilmu i jego sposoby przetrwania, wytyczne, takie jak wytyczne Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (Hoiby, 2015), zachęcają do stosowania bardziej zaawansowanych technologii, które zawierają środki niszczące biofilm, aby zmaksymalizować skuteczność środka antybakteryjnego przeciwko strukturom biofilmu.

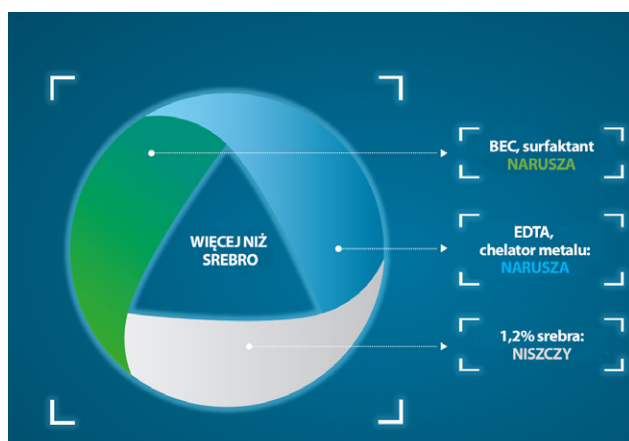
Ramka 2: Pożądane właściwości opatrunku antybiofilmowego

- Zdolność do przerywania i zniszczenia struktury biofilmu
- Bezpieczeństwo i efektywne działanie antybakteryjne
- Przedłużone działanie, zapobieganie odradzeniu się biofilmu
- Możliwość kontroli wysięku: pochłanianie i zatrzymywanie wysięku
- Zdolność do zamykania i wiązania bakterii i zniszczonej struktury biofilmu
- Zdolność do zapewnienia wilgotnego środowiska gojenia, wspierającego oczyszczanie autolityczne

Technologia WIĘCEJ NIŻ SREBRO - wprowadzenie

AQUACEL™ Ag+ Extra™ (ConvaTec Ltd) jest opatrunkiem w technologii Hydrofiber™, który został specjalnie stworzony, aby sprostać wyzwaniom związanym z kontrolą wysięku, infekcji i biofilmu. Technologia WIĘCEJ NIŻ SREBRO jest kluczowym składnikiem opatrunków AQUACEL Ag+ Extra, łączącym trzy substancje, które działają synergicznie w celu zwalczania biofilmu i wspomagają gojenie się ran (Zdjęcie 3).

Chłonny i bardzo trwały opatrunek w technologii Hydrofiber zawiera srebro jonowe, które jest dobrze znane jako skuteczny środek przeciwdrobnoustrojowy.



Zdjęcie 3. Technologia WIĘCEJ NIŻ SREBRO

W opatrunkach AQUACEL Ag+ Extra srebro jonowe połączone jest z innymi substancjami, które pozwalają mu działać skuteczniej przeciwko biofilmowi (Said i in., 2014).

Trzy kluczowe elementy to:

1. Chlorek benzetonowy (BEC), środek powierzchniowo czynny. Środki powierzchniowo czynne pomagają substancjom mieszać się i rozpraszać, obniżając napięcie powierzchniowe (siły kohezyjne) między nimi. BEC zmniejsza napięcie powierzchniowe między biofilmem a łożyskiem rany oraz między komponentami matrycy biofilmu, ułatwiając w ten sposób jego uwalnianie, rozproszenie i zapobiegając odradzaniu; BEC ułatwia również usuwanie biofilmu z rany poprzez zwiększenie absorpcji resztek biofilmu przez opatrunek (Said i in., 2014; Seth i in., 2014).
2. Sól disodowa kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA), środek chelatujący. Struktura i lepkość matrycy biofilmu jest przede wszystkim wynikiem łączenia krzyżowego między wielowartościowymi jonami metali, takimi jak wapń i żelazo, wychwytywanymi przez mikroorganizmy z wysięku; czynniki chelatujące rywalizują o te jony i usuwają je, doprowadzając w ten sposób do przerwania i upłynnienia matrycy biofilmu, zapobiegając jej odbudowie (Banin i in., 2006) EDTA wzmacnia również działanie środków powierzchniowo czynnych, dlatego występuje wzajemne wzmocnienie działania między BEC i EDTA (Said i in., 2014).
3. 1,2% srebra jonowego (Ag+), środek przeciwdrobnoustrojowy, który jest aktywny tylko w formie jonów. Srebro jonowe jest skuteczne w niskim stężeniu, ponieważ jest selektywnie przyciągane do miejsc na ścianach komórkowych bakterii, kumulując się, a następnie przenikając do komórki, gdzie uszkadza DNA, denaturuje białka i enzymy oraz zakłóca syntezę białek;

ściana komórkowa drobnoustrojów staje się porowata, a zawartość wycieka (Hobot, 2008). To multimodalne działanie bakteriobójcze srebra jonowego skutkuje szerokim spektrum aktywności i niską skłonnością do rozwoju oporności drobnoustrojowej. Działanie BEC i EDTA eksponuje mikroorganizmy wcześniej chronione w matrycy biofilmu na przeciwdrobnoustrojowe działania srebra jonowego (Said i in., 2014).

Te trzy składniki działają synergistycznie, aby naruszać strukturę i zniszczyć biofilm oraz zapobiegać jego odrodzeniu, ułatwiając postępowanie ran i ich gojenie (Said i in., 2014).

Dowody wspierające technologię WIĘCEJ NIŻ SREBRO

Synergiczną (wzajemnie wzmacniającą się) zdolność tych trzech składników do zakłócania i niszczenia biofilmu oraz zapobiegania jego odnowie wykazało badanie *in vitro* (Said i in., 2014). Badanie to wykazało, że EDTA i BEC, ani osobno, ani w połączeniu, nie wywierały żadnego działania bakteriobójczego na biofilm bakteryjny, ale po dodaniu do srebra jonowego ułatwiały one rozrywanie biofilmu i wzmacniały przeciwdrobnoustrojowe działanie srebra jonowego.

Badanie wykonane metodą *in vitro* wykazało, że połączenie srebra jonowego ze środkiem chelatującym metal i środkiem powierzchniowo czynnym w formie opatrunku daje efekt synergistyczny, który znacznie poprawia skuteczność przeciwbakteryjną srebra jonowego wobec biofilmu (Bowler & Parsons, 2016). W badaniu udowodniono, że zastosowanie tych połączonych substancji w opatrunku znacznie przyczynia się do kontroli infekcji biofilmowych i sprzyja gojeniu się trudnych do wyleczenia ran u pacjentów (Bowler & Parsons, 2016).

Ocena kliniczna zastosowania opatrunków AQUACEL Ag+ Extra w ranach, których gojenie zatrzymało się lub w pogarszających się ranach, które zostały uznane za zagrożone infekcją i/lub biofilmem, oceniła zdolność opatrunku do kontroli wysięku, infekcji i biofilmu oraz ułatwiania procesu gojenia się (Metcalf i in., 2017). Po średnim okresie leczenia wynoszącym 3,9 tygodnia status rany zmienił się z niezmiennej/pogarszającej się głównie na wykazującą postępowanie gojenia, a poziom wysięku zmienił się z umiarkowanego/wysokiego na umiarkowany/niski. Wszystkie kliniczne oznaki infekcji zmniejszyły się, a podejrzenie występowania

Zwycięstwo w walce o przyspieszenie gojenia: Opatrunki AQUACEL™ Ag+ przyspieszają gojenie się ran usunąć, w których proces gojenia zatrzymał się i w pogarszających się ranach przewlekłych

Badanie

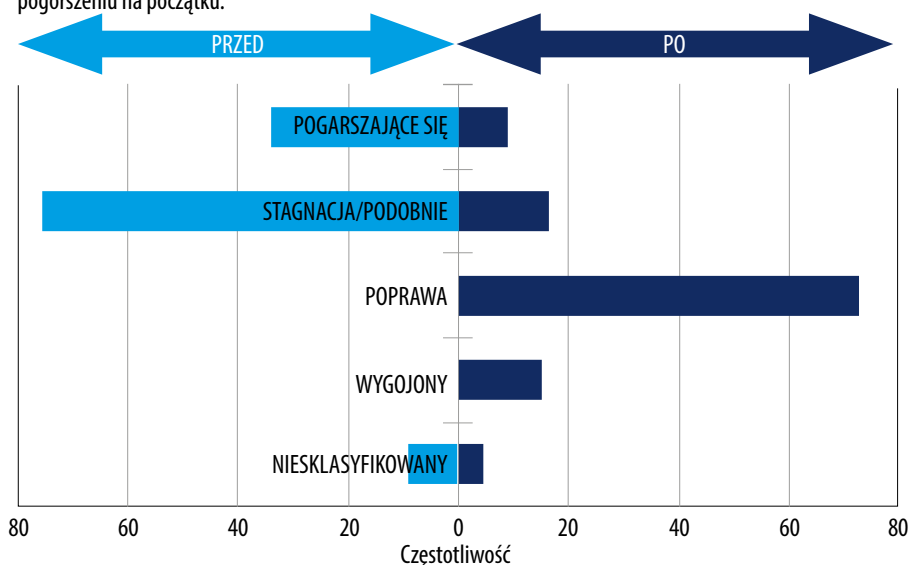
111 pacjentów z niegojącymi się ranami, z czego 60 procent pochodząca z Wielkiej Brytanii i Irlandii.

Wyniki

- 78% uległo poprawie, 13% całkowicie zagoiło się podczas średniego okresu oceny wynoszącego 3,9 tygodnia.
- 83% ran wykazało postęp w kluczowych parametrach gojenia się ran (wysięk, podejrzenie biofilmu i stan gojenia się rany).
- Biofilm był podejrzewany częściej (54%) niż jakikolwiek inny kliniczny objaw zakażenia na początku badania. Zmniejszyło się to do 27% w końcowej ocenie.

Cel

Aby wykazać zdolność opatrunków AQUACEL Ag+ Extra do wspomaganego gojenia się ran przewlekłych, które zatrzymały się w procesie gojenia lub uległy pogorszeniu na początku.



Zdjęcie 4. Stan rany na początku (jasnoniebieski) i po wprowadzeniu opatrunków AQUACEL Ag+ Extra (ciemnoniebieski), od Metcalf i in. (2017)

biofilmu spadło z 54% do 27% przypadków. Stwierdzono, że skuteczne opatrywanie i kontrola wysięku, infekcji i biofilmu spowodowała zauważalną poprawę kondycji i wielkości rany. Rany na początku i po zakończonej ocenie w tym badaniu przedstawiono na Zdjęciu 4.

Badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność opatrunku w przewlekłych owrzodzeniach żylnych goleni, wykazujących objawy klinicznej infekcji, pacjentów u których stosowano przez 4 tygodnie opatrunki AQUACEL Ag+ (bez włókien wzmacniających), a następnie opatrunki AQUACEL przez 4 tygodnie (Harding i in., 2016). Po 8 tygodniach zaobserwowano znaczną poprawę ran: U 12% pacjentów owrzodzenia wygojono, a 76% wykazało poprawę stanu owrzodzenia. Średni rozmiar owrzodzenia zmniejszył się o 55%. W miarę postępu badania pacjenci zgłaszali mniej bólu. Zauważono znaczną poprawę u pacjentów z owrzodzeniami, które uznano za wymagające leczenia antybiotykami ogólnoustrojowymi lub miejscowymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi na początku badania, ze średnim zmniejszeniem obszaru rany o 70%. Stwierdzono również, że opatrunek ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i tolerancję. W badaniu in vitro z wykorzystaniem modelu rany częściowej

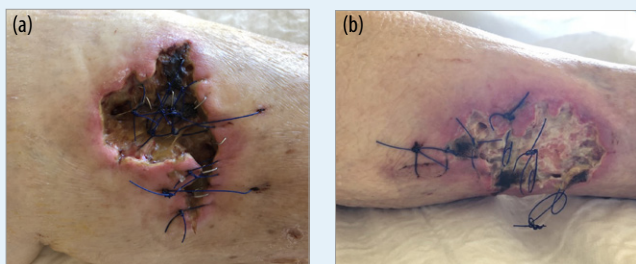
grubości skóry oceniono wpływ opatrunków AQUACEL Ag+ Extra na normalne gojenie się ran (Davis i in., 2018). W badaniu stwierdzono, że nie było zauważalnej ingerencji w normalne gojenie się ran w porównaniu z opatrunkiem w technologii Hydrofiber ze srebrem (bez technologii anty-biofilmowej) i opatrunkiem z folii poliuretanowej.

Studia przypadków

Ustalenia te znajdują również odzwierciedlenie w studium przypadku 1 i 2, w których opatrunki AQUACEL Ag+ Extra zastosowano w ramach schematu leczenia w celu poprawy kondycji owrzodzenia. W pierwszym przypadku wybrano opatrunki AQUACEL Ag+ Extra w celu usunięcia oznak biofilmu. Schemat ten okazał się skuteczny w usuwaniu infekcji i poprawie procesu gojenia się rany. Zastosowanie opatrunków AQUACEL Ag+ Extra w drugim przypadku przedstawia ranę, która znacznie zmniejszyła się podczas leczenia, z odnotowanym pozytywnym postępem gojenia. W tym przypadku zaobserwowano zmniejszony poziom wysięku i poprawę sprawności ruchowej. Po 28 dniach leczenia rana się zagoiła.

Studium przypadku nr 1 (dzięki uprzejmości Katia Furtado)

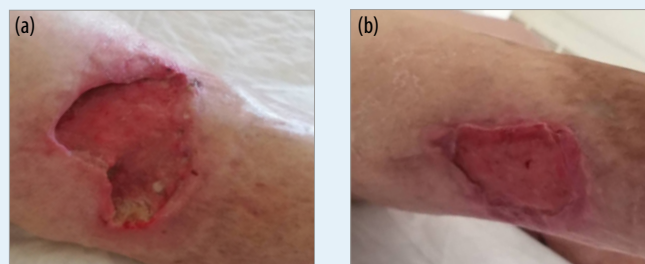
- 68-letnia kobieta, początkowo przyjęta do szpitala ze złamaniem kości udowej na skutek upadku
- Przewlekłe schorzenia współistniejące, w tym: nadciśnienie, przewlekła choroba żylna przewlekła choroba nerek, reumatoidalne zapalenie stawów, dyslipidemia oraz zakrzepica żył głębokich
- Pacjentka uprzednio prowadząca ruchliwy i aktywny tryb życia, piastująca poważne stanowisko pracy
- Po operacji pogorszyła się wydolność nerek, w związku z czym wprowadzono dializę. U pacjentki rozwinęło się zakażenie miejsca operowanego, stwierdzono również dwa owrzodzenia goleni (Zdjęcie 5a i b)
- Przeprowadzone postępowanie chirurgiczne w celu zamknięcia owrzodzeń zakończyło się niepowodzeniem
- Wdrożono plan opieki miejsca operowanego:
 - Usunięto wszystkie szwy



Zdjęcie 5. Rany podczas pierwszej wizyty, przed użyciem opatrunku AQUACEL Ag+ Extra: (a) Lewa noga (b) prawa noga

- Rana była oczyszczana solą fizjologiczną oraz przy pomocy łyżeczki do oczyszczania rany
- Ze względu na oznaki biofilmu, jako opatrunek pierwotny zastosowano AQUACEL Ag+ Extra, wraz z gazą opatrunkową od palców u nogi do kolana
- Opatrunki zmieniano trzy razy w tygodniu
- Wstrzymano przyjmowanie antybiotyków
- Ból uśmierzano przy pomocy morfiny podawanej przezskórnie, problemy żywieniowe rozwiązano poprzez wprowadzenie wysokobiałkowych i wysokokalorycznych suplementów do codziennej diety pacjentki.

- Regularne używanie opatrunków AQUACEL Ag+ Extra pomogło opanować infekcję w czasie 8 tygodni, po czym zastosowano opatrunek piankowy, a rana zaczęła się goić. (Zdjęcia 6a i b).



Zdjęcie 6. Po 8 tygodniach stosowania opatrunków AQUACEL Ag+ Extra: (a) Lewa noga (b) prawa noga

Studium przypadku nr 2 (dzięki uprzejmości pani Kathryn Braun)

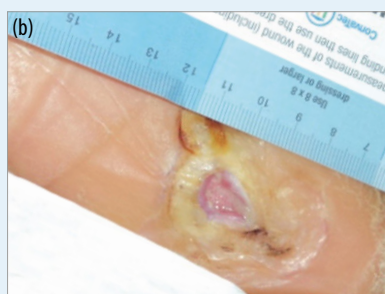
- 47-letni mężczyzna, z owrzodzeniem w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej (DFU) trwającym od 2 miesięcy
- Powstałe wskutek ucisku spowodowanego brakiem odciążenia w części podeszwowej na prawej stopie, zaostrażający się przez nadmierne czyszczenie modzela
- Chory na cukrzycę typu 1, przyjmujący leki immunosupresyjne po przejściu operacji transplantacji nerki w 1999, a także cierpiący na Przewlekłe schorzenia współistniejące: zastoinową niewydolność serca oraz obrzęk limfatyczny
- Podczas pierwszej wizyty, owrzodzenie miało 1.8 cm długości, 1.2 cm szerokości, a głębokość wynosiła 0.6 cm (około 1.3 cm³ objętości). Zlokalizowano także przetokę o wielkości około 1 cm (Zdjęcie 7a)
- Wygląd rany: zmacerowana skóra wokół rany oraz cuchnący, ropny wysięk, wysoki poziom odczuwalnego bólu oraz ograniczona sprawność ruchowa
- Wcześniej rany zaopatrywano opatrunkami z aktywnym składnikiem

kadeksomer jodu pokrytym opatrunkiem piankowym

- Wprowadzono opatrunki AQUACEL Ag+ Extra jako pierwotne, kontynuowano użycie opatrunku piankowego jako wtórnego (zmienianych zgodnie z loknym protokołem)
- Po 14 dniach terapii opatrunkami AQUACEL Ag+ Extra, rozmiar owrzodzenia uległ znacznej redukcji wzdłuż i szerzej, wraz z postępem gojenia od 40% żółtej, tkanki śluzowej do 100% czerwonej tkanki ziarninowej (Zdjęcie 7b)
- Zmniejszył się także poziom wysięku na bardziej surowiczowo-krwisty niżeli surowiczowo-ropny. Zastosowano wkładkę odciążającą do obuwia pacjenta, aby zwiększyć komfort chodzenia, ponieważ rana prawie w pełni się zagoiła, a sprawność ruchowa poprawiła się
- Po 28 dniach regularnego stosowania opatrunków AQUACEL Ag+ Extra owrzodzenie całkowicie się zamknęło (Zdjęcie 7c).



Zdjęcie 7a. Podczas pierwszej wizyty



Zdjęcie 7b. Po 14 dniach stosowania opatrunków AQUACEL Ag+ Extra



Zdjęcie 7c. Po 28 dniach stosowania opatrunków AQUACEL Ag+ Extra

Po co czekać?

Ostatnie badania pokazały, że konieczne jest przejście na wczesną i agresywną interwencję antybiofilmową (Edens i in., 2019). Jednak w ostatniej ankiecie, mimo iż 81% respondentów uznało infekcję i stan zapalny za najważniejszy czynnik wpływający na wynik gojenia się ran, 19% stwierdziło, że poczekają dłużej niż 5 tygodni przed rozważeniem nowego produktu lub podejścia terapeutycznego (Ousey i in., 2018).

Uznaje się teraz, że to podejście „obserwuj i czekaj” nie jest skuteczne, i być może już czekaliśmy zbyt długo do czasu kiedy rana zostanie zdefiniowana jako przewlekła., (Webb, 2017). Opóźniona reakcja lub nieskuteczne leczenie wspomagająco rozwijanie się biofilmu, powodując eskalację stanu niegojących się ran (Edens & Stevenson, 2019). Oczywiście jest, że potrzebne są nowe strategie, takie jak technologia WIĘCEJ NIŻ SREBRO, wykorzystujące stosowanie zaawansowanych opatrunków, które zapewniają połączone działanie anty-biofilmowe i przeciwdrobnoustrojowe. Opatrunki AQUACEL Ag+ Extra należy traktować jako element antybiofilmowej strategii postępowania z raną, we wszystkich ranach, które nie goją się prawidłowo.

Technologia WIECEJ NIŻ SREBRO w opatrunkach AQUACEL Ag+ Extra, łączy trzy substancje, które działają synergicznie w celu zwalczania biofilmu i ułatwiają gojenie się ran. Wykazano, że to synergiczne działanie skutecznie rozwiązuje problem biofilmu, ułatwiając w ten sposób gojenie i pomagając poprawić wyniki leczenia trudno gojących się ran.

Autorzy:

Katia Furtado, pielęgniarka ze specjalizacją, ULSNA (Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano), Poradnia szpitalna, Portugalia

Vincent Siaw-Sakyi, pielęgniarz ze specjalizacją Tissue Viability, Community Health NHS NHS Trust, Kent w Wielkiej Brytanii

Philip Bowler, wiceprezydent departamentu nauki i technologii, R&D, ConvaTec w Wielkiej Brytanii

Suplement Made Easy wspierany grantem edukacyjnym firmy ConvaTec.

AQUACEL, AQUACEL Extra oraz Hydrofiber to znaki handlowe firmy ConvaTec Inc. Wszystkie znaki handlowe są własnością odpowiednich właścicieli. ©2019 ConvaTec Inc. AP-020513-MM

Piśmiennictwo

- 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. Available online at 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*. Available online from 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): 533-43
- World Union of Wound Healing Societies (2016) Florence Congress Position Document: Management of biofilm. Available online from www.woundsinternational.com