

DE INVLOED VAN DE LOKAAL THERAPIE OP DE WONDGENEZING

M.J. Hoekstra *

VERLEDEN VAN DE LOKAAL THERAPIE

De ontwikkeling van effectieve lokaal therapeutica behoort tot een van de belangrijkste mijlpalen in de brandwondenzorg sinds WO II. De belangrijkste representant van deze middelen is zondermeer zilver sulphadiazine, dat in 1968 door Fox werd geïntroduceerd; zilver sulphadiazine is een verbinding tussen zilvernitraat en sulphadiazine (1). Zilvernitraat werd in hoge concentraties sinds meer dan een eeuw toegepast als lokaal anti-septicum, maar is definitief doorgebroken in de behandeling van brandwonden, nadat het door Moyer en Monafò in een 0.5% oplossing werd aanbevolen (2). Zilvernitraat 0.5% heeft een breed anti-microbieel spectrum zonder al te grote cytotoxiciteit. Zilver wordt in slechts geringe mate geresorbeerd, doordat onoplosbare zilverzouten worden gevormd, die neerslaan op het wondoppervlak, zoals zilverchloride (3). Doordat zilvernitraat o.a. hinderlijke bruine en zwarte verkleuringen van de genezen huid veroorzaakt en zeer moeilijk te verwijderen vlekken op beddegoed, meubilair, vloeren en muren achterlaat, wordt aan het gebruik van zilver sulphadiazine, dat deze nadelen niet heeft, de voorkeur gegeven. Zilver sulphadiazine is zeer moeilijk oplosbaar en in een concentratie van 1% komt ongeveer evenveel zilver beschikbaar als bij gebruik van een zilvernitraat 0.5% oplossing. De beschikbaarheid van zilver sulphadiazine vanuit de crème basis is mede bepalend voor de effectiviteit van het middel als lokaal therapeutikum. Alhoewel de crème basis van zilver sulphadiazine 20% paraffine bevat, blijkt zilver sulphadiazine vanuit een basis met uitsluitend 15% paraffine beter beschikbaar te komen (4). Het resultaat van de beheersing van de bacteriële contaminatie en infectie uit zich o.a. in het behouden

blijven van epitheliale elementen, die door wondinfectie gemakkelijk verloren kunnen gaan. In dit opzicht is figuur 17-6 op bladzijde 259 in het tekstboek 'Burns, A Team Approach' zeer illustratief (5). De foto geeft een situatie weer, waarbij een diep dermaal defect, dat de gehele voorzijde van de thorax beslaat, bezaaid is met honderden epitheelilandjes. Dit beeld zou illustratief zijn van het onder controle hebben van wondinfectie. Het is echter niet kenmerkend voor het gebruik van lokale anti-bacteriële chemotherapie in het algemeen, maar specifiek voor anti-bacteriële middelen, die geen nadelige invloed hebben op de proliferatie van epitheel. Het werkingsmechanisme van zilver sulphadiazine berust op een interactie met desoxyribonucleïnezuur. Omdat cellen van zoogdieren tot 800 keer meer DNA bevatten dan bacteriën, is nauwelijks een negatieve invloed op de proliferatie van het epitheel te verwachten. Uit onderzoek met zink sulphadiazine is echter gebleken, dat wonden hiermee sneller genezen dan met zilver sulphadiazine, zodat toch sprake moet zijn van een negatief effect van zilver sulphadiazine op de epithelialisatie (6). De in het wondbed aanwezige haarfollikelresten vormen een bron van epitheel, welke een belangrijke bijdrage levert aan de spontane genezing van de brandwond (5). Uit dierexperimenteel onderzoek is duidelijk naar voren gekomen, dat zilver een negatief effect heeft op de epithelialisatie, doordat de haarfollikels in het wondbed gedurende de behandeling met zilver verzadigd raken (7).

HEDEN VAN DE LOKAAL THERAPIE

Tot nu toe is het onderzoek naar de anti-bacteriële lokaal therapie vrijwel uitsluitend gericht geweest op de effectiviteit ten aanzien van de beheersbaarheid van wondinfecties. Slechts sporadisch heeft onderzoek

plaats gevonden naar de invloed op de snelheid en de kwaliteit van de wondgenezing (9). De anti-microbiële lokaal therapeutica hebben dan ook in belangrijke mate bijgedragen aan de verbetering van de mortaliteit van het brandwonden trauma, maar nauwelijks of in het geheel niet aan de verbetering van de morbiditeit ervan (10, 11). In dit opzicht is het te betreuren dat bij de ontwikkeling van lokaal therapeutica nagenoeg uitsluitend wordt gekeken naar de effectiviteit ervan in anti-bacterieel opzicht en niet naar de invloed op de kwaliteit van de wondgenezing (4). Alhoewel begrijpelijk vanuit bacterieel oogpunt, is het toch jammer dat na de introductie van zilver sulphadiazine crème nauwelijks aandacht wordt besteed aan de verbetering van de kwaliteit van de genezing, zoals in het verleden duidelijk waargenomen bij het gebruik van lokaal therapeutica als mafenide (Sulfamylon®) en tannine (12, 13). Om de mogelijk toxische effecten van zilver sulphadiazine crème op de wondgenezing in het algemeen en de epithelialisatie in het bijzonder te verminderen, zeker bij langdurig gebruik ervan, kan gekozen worden voor een zogenaamde wisseltherapie met een ander lokaal therapeutikum. Gebruikelijke schema's zijn het dagelijks of wekelijks wisselen van twee middelen, zoals zilver sulphadiazine met nitrofuril of betadine-jodium. Klinisch valt daarbij op, dat de genezen brandwond vaak minder 'onrust' vertoont. Omdat het nagenoeg niet mogelijk is om bij brandwondpatiënten op gesystematiseerde wijze gedurende het genezingsproces wondbiopten te nemen voor histopathologisch onderzoek, heeft preklinisch dierexperimenteel onderzoek bij varkens hier uitkomst gebracht (7). Bij Yorkshire varkens zijn een contact verbrandingsmodel en een heet water verbrandingsmodel ontwikkeld, welke meer inzicht

geven in het verloop van de wondgenezing en de invloed hierop van de lokaal therapie (7, 14). Dankzij dit onderzoek is meer inzicht verkregen over de invloed van de standaard zilver sulphadiazine crème op de wondgenezing. Zilverophoping werd aangetoond met de kleuring volgens Smorl en wordt met name gezien aan het wondoppervlak, maar nauwelijks in de diepte, behalve in de diep dermale vaatplexus en haarfollikels (15, 16). Eigen onderzoek heeft aangetoond, dat dit specifiek geldt voor de standaard crème formulering met paraffine als belangrijke component. Aan het wondoppervlak leidt dit tot een zeer onrustig verlopende, geïrriteerde epitheeluitgroei. Ophoping van zilver in de in het wondbed aanwezige haarfollikels geeft aanleiding tot follikeldood als gevolg van het bereiken van een voor uitgroeiend epitheel lethale dosis. Na staken van het therapie lijkt het uitgegroeide epitheel zich binnen korte tijd te normaliseren, maar blijven in de genezen wondbed dode haarfollikelresten achter. Rond deze follikelresten ontstaan chronische ontstekingsreacties, welke uiteindelijk leiden tot een toename van de wondcontractie door verlies van restdermis en tot een toename van de hoeveelheid littekenweefsel. Indien zilver sulphadiazine om de dag alternerend met nitrofuril wordt toegepast, blijkt geen zilverstapeling in de haarfollikelresten op te treden. Dode haarfollikel resten worden door de drogende werking van nitrofuril het wondbed uitgewerkt en vormen daardoor geen blijvende bron van ontsteking. Het verlies van haarfollikels lijkt in dit opzicht weliswaar gunstig, maar anderzijds leidt de drogende werking van de PEG basis van nitrofuril tot uitdiepen van het wondbed, waardoor het nog resterend deel van de dermis verloren kan gaan en de kans op wondcontractie wordt vergroot. Dit inzicht heeft uiteindelijk geleid tot de ontwikkeling van een verbeterde formulering van de crème basis voor zilver sulphadiazine, waarin geen paraffine is verwerkt. Onderzoek heeft uitgewezen, dat door de wijziging van de samenstelling van de crème basis vrijwel alle haarfollikels in het

wondbed overleven en bijdragen aan snellere epithelialisatie van de brandwond.

TOEKOMST VAN DE LOKAAL THERAPIE

Ondanks de verbeteringen in de lokaal therapie lijkt het ideaal nog lang niet bereikt, zolang deze producten vrijwel uitsluitend anti-bacterieel werkzaam zijn en nagenoeg geen of zelfs een nadelig effect hebben op de ontstekingsactiviteit a.g.v. de verbranding. De toepassing van ontstekingsmodulerende stoffen lijkt van groot belang voor het behouden blijven van het deel van de dermis, dat niet door de verbranding zelf is aangetast. Eigen onderzoek heeft uitgewezen dat o.a. zink als celmembraan stabiliserende stof hier een bijdrage kan leveren. Toevoegen van zink aan zowel de gewijzigde formulering van zilver sulphadiazine crème zonder paraffine als aan een hydrocolloid heeft direkt invloed op de vermindering van de ontstekingsactiviteit en indirekt op het behoud van de restdermis. Daarnaast wordt gewerkt aan de ontwikkeling van ontstekingsmodulerende therapeutica; deze farmacologisch actieve stoffen kunnen o.a. verkregen worden door de fractionering van tannine. Het was Davidson, die in 1925 heeft beschreven, dat met tannine een aanzienlijk verbetering in de kwaliteit van de littekengenezing verkregen kan worden (13). Door een in die tijd falende anti-bacteriële therapie en het gebruik van farmacologisch gezien zeer onzuivere tanninen is deze tot WO II populaire therapie met de komst van antibiotica en effectieve chemotherapeutica vrijwel geheel in de vergetelheid geraakt. Gezien het feit dat alle tot nu toe bekende anti-bacterieel werkzame lokaal therapeutica de ontstekingsactiviteit niet beïnvloeden en ontstekingsmodulerende stoffen waarschijnlijk onvoldoende anti-bacterieel werkzaam zijn, zal een toekomstig therapeutikum een combinatie van beide stoffen moeten bevatten. Derhalve is het zinvol om de bestaande lokaal therapeutica verder te verbeteren en geschikt te maken voor toevoeging van anti-inflammatoire stoffen.

ONTSTEKINGSMODULERENDE LOKAAL THERAPIE

Indien een anti-bacteriële therapie niet persé noodzakelijk is, op grond van de beperkte omvang en diepte van de brandwond, is het toch mogelijk om voor een ontstekingsmodulerende therapie te kiezen. Er is dan uitsluitend sprake van passieve modulatie van de ontstekingsreactie. De direkte afdekking van heet waterverbrandingen met donorhuid is een goed voorbeeld van zo'n behandeling (17). Het afdekken van een wond leidt zondermeer tot een rustiger verloop van de wondgenezing en beperking van de uiteindelijke littekenvorming. Deze zogenaamde occlusieve therapie, waarbij een wond geheel van de buitenwereld wordt afgesloten, heeft sinds de introductie van de folieverbanden een grote vlucht genomen (18). Tegenwoordig kan gekozen worden tussen folies, hydrocolloïden en hydrogelen. Ieder der producten heeft een eigen plaats binnen de behandeling gekregen; ondanks de beïnvloeding van het ontstekingsproces is het probleem van de littekenvorming hiermee niet definitief opgelost. Eén produkt onderscheidt zich in dit opzicht duidelijk en zal daarom specifiek onder de aandacht worden gebracht. Het betreft het Hydrofiber® wondverband, Aquacel®. Indien dit direkt na de verbranding op een tweede graads (heet water)verbranding wordt aangebracht, vindt effectieve drainage van het acute polymorfonucleaire ontstekingsinfiltraat plaats; pmm-infiltratie treedt in de eerste 24 - 48 uur na de verwonding op en is kenmerkend voor de acute fase van de wondgenezing in afwezigheid van wondinfectie (19, 20). Door het vermogen tot zwellen van de Hydrofiber® vezels verliest het acute ontstekingsinfiltraat het contact met het wondbed en kunnen de vrijkomende enzymen de wond niet meer bereiken en kan verder verval van de dermale matrix worden voorkomen. De influx van macrofagen in het wondbed, welke een aantal dagen later opgang komt, zorgt voor een normaal verloop van de epithelialisatie. Er is dus sprake van een scheiding van cellen die zorgen voor

De invloed van anti-bacteriële lokaal therapeutica op de genezing van brandwonden

Topical Antibacterial Treatment of the Burn Wound

259

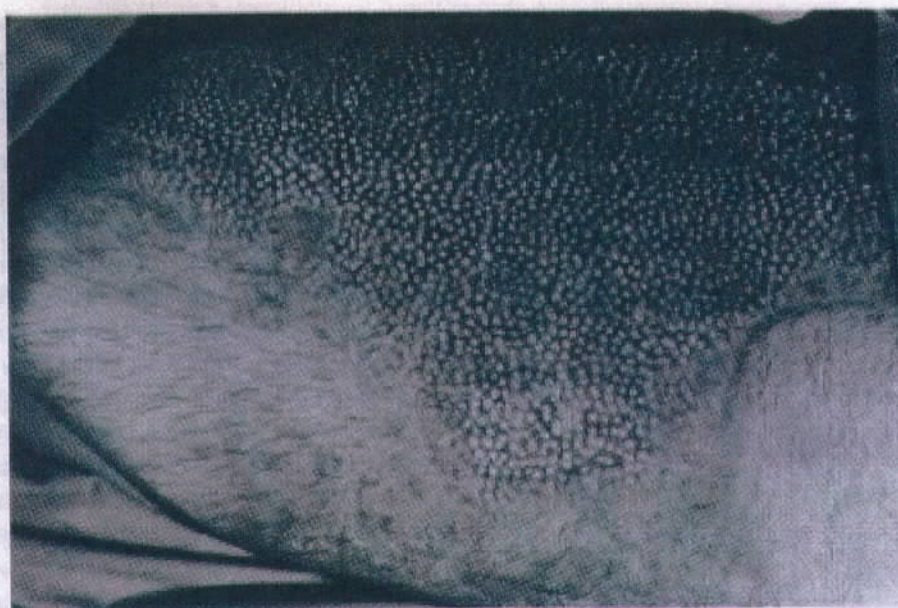


Figure 17-6 The result of controlling burn wound flora. With effective topical therapy, epithelial islands surviving the initial thermal insult are preserved and soon begin to proliferate. This photo, taken at 17 days postburn, shows early island proliferation. In 48 hours complete epithelial coalescence produced a smooth, healed wound. Herein lies the reason for the lessened mortality associated with effective topical therapy, for without topical therapy this deep dermal burn would have been converted to full-thickness skin loss by bacterial autolysis. Since mafenide will inhibit epithelial proliferation, application of the drug should be stopped as soon as the wound is clean and epithelial islands begin to appear. Indeed at this point no topical therapy is necessary and discontinuance of the medication will hasten the coalescence of the epithelial islands.

Uit: Burns: A Team Approach van CP Arts, JA Moncrief en BA Pruitt, Saunders, 1979; ISBN: 0-7216-1418-3

Commentaar: De vele epitheelpapels, welke voordien meestal ten gevolge van infectie verloren gingen, worden als kenmerkend beschouwd voor de effectiviteit van anti-microbiële lokaal therapeutica; in geval van zilver sulphadiazine 1 % crème (Flammazine®) kan door zilverophoping in de haarfollikels de epitheliale uitgroei als gevolg van het overschrijden van een voor epitheelcellen toxische dosis geen uitgroei meer waargenomen worden. Dit lijkt mogelijk te worden veroorzaakt door de aanzienlijke hoeveelheid paraffine in de crème basis.



Experimentele brandwond bij een varken, ongeveer 2 - 3 weken na het aanbrengen van de brandwonden; vervangen van paraffine in de crème basis van zilver sulphadiazine leidt tot het overvloedig aanwezig zijn van talrijke epitheelilandjes in het wondbed; een beeld dat nooit waargenomen wordt indien gebruik wordt gemaakt van de standaard crème, welke (20 %) paraffine bevat.

bescherming van de wond tegen infectie ('defense mechanism') en die welke verantwoordelijk zijn voor weefselherstel ('repair mechanism'). Door de evacuatie van het acute pmn-ontstekingsinfiltraat uit het wondbed vormt het wondbedekkingsmateriaal een anti-bacteriële barrière en verloopt de wondgenezing opvallend rustig. Het Hydrofiber® verband is daarom bij uitstek geschikt voor de behandeling van tweede graads brandwonden, zoals heet water verbrandingen, welke binnen afzienbare tijd spontaan kunnen epithelialiseren en voldoende exsudaat produceren om een optimale gelling van het materiaal te krijgen. Indien de brandwond onvoldoende exsudaat produceert om het materiaal te laten gellen, kan beter voor een occlusief (hydrocolloid) wondverband worden gekozen. Blijkt de brandwond onder occlusie weer meer exsudaat te gaan produceren, dan kan worden overgeschakeld op het Hydrofiber® wondverband. Voor zilver sulphadiazine crème is alleen plaats als infectie voorkomen of behandeld moet worden, zoals bij brandwonden van grotere omvang noodzakelijk is als gevolg van een verminderde afweer.

* **M.J. Hoekstra, arts/hoofd research Brandwonden Research Instituut, Beverwijk**

Voordracht gehouden tijdens het WCS congres d.d. 2 en 3 november 1999 te Utrecht.

LITERATUUR

1. Fox CL Jr Silver sulfadiazine - a new topical therapy for pseudomonas in burns Arch. Surg. 1968; 96: 184-185.
2. Moyer CA, Brentano L, Gravens DL Treatment of large burns with 0.5 per cent silver nitrate solution Arch. Surg. 1965; 90: 812-867.
3. Lazare R, Watson PA, Winter GD Distribution and excretion of silver sulphadiazine applied to scalds in the pig Burns 1974; 1; 57-64.
4. Seane van JJM, Trooster JFG, Meulenhoff AMC, Lerk CF Release and antimicrobial activity of silver sulphadiazine from different creams Burns 1987; 13; 123-130.

5. Artz CP, Moncrief JA, Pruitt BA Burns, A Team approach Saunders, Philadelphia, 1979.
6. Fox CL Jr, Modak SM, Stanford JW Zinc sulfadiazine for topical therapy of pseudomonas infection in burns Surgery 1976; 142; 553-559.
7. Hoekstra MJ, Hupkens P, Dutrieux RP, Bosch MMC, Brans TA, Kreis RW A comparative burn wound model in the New Yorkshire pig for the use of histopathological evaluation of local therapeutic regimens: silver sulfadiazine cream as a standard Br J. Plast. Surg. 1993; 46; 585-589.
8. Hoekstra MJ De toekomst van de lokale therapie bij brandwonden WCS Nieuws 1997; 3; 46-50.
9. Eaglestein WH, Mertz PM Effect of topical medicaments on the rate of repair of superficial wounds In: Dineen P, Hildick-Smith G The surgical wound Lea & Febiger, Philadelphia, 1981.
10. Monafa WW, Freedman B, Topical therapy for burns Surg. Clin. of North Am. 1987; 67; 133-145.
11. Stern HS Silver sulphadiazine and the healing of partial thickness burns; a prospective clinical trial Br. J. Plast. Surg. 1989; 42; 581.
12. Hupkens P, Boxma H, Dokter J Tannic acid as a topical agent in burns; historical considerations and implications for new developments Burns 1995; 21; 57-61.
13. Davidson EC Tannic acid in the treatment of burns Surg. Gynecol.Obstet. 1925; 41; 202-220.
14. Brans TSA, Dutrieux RP, Hoekstra MJ, Kreis RW, Pont du JS Histopathological evaluation of scalds and contact burns in the pig model Burns 1994; 20; 548-51.
15. Lazare R, Watson PA, Winter GD Distribution and excretion of silver sulphadiazine applied to scalds in the pig Burns 1974; 1; 57-64.
16. Sano S, Fujimori R, Takashima M, Itokawa Y Absorption, excretion and tissue distribution of silver sulphadiazine Burns 1982; 8; 278-285.
17. Brans TA, Hoekstra MJ, Vloemans AFPM, Kreis RW Long-term results of treatment of scalds in children with glycerol-preserved allografts Burns 1994; 20; S10-13.
18. Winter CD Formation of the scab and the rate of epithelialization of

superficial wounds in the skin of the young domestic pig Nature 1962; 193, 293

19. Hoekstra MJ Ontwikkeling van de vochtige wondbehandeling: Van polyurethaan folie tot Hydrofiber® wondverband WCS Nieuws 1997; 2; 6-10.
20. Hoekstra MJ De invloed van glycerine op huid en wond WCS Nieuws 1996; 4; 48-51.

WCS /S/E/R/V/I/C/E/

**HET WCS CLASSIFICATIE
KAARTJE
NIEUWE VERSIE
ALTIJD HET CLASSIFICATIEMODEL
OP ZAK.**

Dit handzame kaartje biedt u de gelegenheid om het Classificatiemodel tijdens uw werk altijd bij de hand te hebben.

Dit kaartje kost slechts f 1,- per stuk (exclusief verpakings- en verzendkosten)

en kan besteld worden via:
DE WCS BESTELLIJN: 0252-223392.