

De toekomst van de lokale therapie bij brandwonden

M.J. Hoekstra *

Ondanks de geweldige vooruitgang in de behandeling van brandwonden vormen infectie en brandwonden nog altijd een hechte twee-eenheid en hebben de daarmee samenhangende complicaties nog steeds een aanzienlijk aandeel in de mortaliteit.

Lokale anti-microbiële profylaxe en therapie bij brandwonden is noodzakelijk om de bacteriële kolonisatie van het wondbed in de hand te houden en wondinfectie met een daaruit resulterende sepsis te voorkomen.

In de tweede helft van deze eeuw zijn een aantal effectieve therapeutica voor de behandeling van infecties bij brandwonden ter beschikking gekomen. Mede daardoor is het aanzien van een afdeling waar brandwondpatiënten worden verpleegd in de afgelopen decennia aanzienlijk verbeterd. De belangrijkste lokale therapeutica zijn gebaseerd op de ontdekking van de anti-bacteriële werking van zilvernitraat en sulfa.

Bekende middelen zijn zilvernitraat 0,5%, mafenide acetaat (Sulfamylon®) en zilversulfadiazine (Flammazine®, Silvadene®). Mafenide acetaat wordt tot op heden echter niet gebruikt in Europa. Andere middelen, welke ook voor de wondbehandeling ter beschikking zijn gekomen, zijn PVP-jood (Betadine®) en nitrofurale (Furacine®). Een aantal minder bekende middelen zijn nagenoeg vergeten, doordat de effectiviteit ervan bij de behandeling van brandwonden op z'n minst twijfelachtig is of op grond van onacceptabele bijwerkingen (gentamycine!).

Zilversulfadiazine crème

Van alle middelen is zilversulfadiazine in een crème basis wel één van de bekendste. Het "zilveren" jubileum van dit produkt is onlangs gevierd. In vitro kan de groei van alle micro-organismen ermee worden onderdrukt. Op basis van de relatieve armoede ten aanzien van de therapie is het kiezen van een lokaal therapeutikum voor de behandeling van brandwonden geen moeilijke.

De huidige lokale therapeutica zijn echter alleen bedoeld om de bacteriële contaminatie van het wondbed in de hand te houden, waardoor infectie kan worden voorkomen, maar hebben geen specifieke invloed op de kwaliteit van de littekenvorming. De indruk bestaat zelfs dat het littekenprobleem bij brandwondpatiënten met de komst van deze middelen eerder is toe- dan afgenomen.

In de vrucht aan publikaties, die in de loop der tijd is geproduceerd, inclusief de oorspronkelijke stukken van de "uitvinder" van zilversulfadiazine "Dr. Charles L. Fox Jr.", is nagenoeg niets te vinden over de crème basis.

Het is vrijwel zeker, dat ook hier de crème

basis tot stand gekomen is op grond van farmacologisch gestelde eisen en niet op basis van parameters voor de kwaliteit van de wondgenezing.

De crème basis van zilversulfadiazine bevat propyleenglycol, paraffine, polysorbaat 60 en 80, glycerylmonostereaat, cetylalcohol en water. Paraffine en water zijn resp. 20 en 60 gew. % de belangrijkste bestanddelen.

Op grond van het hoge watergehalte wordt zilversulfadiazine crème mogelijk door de meeste patiënten als verkoelend ervaren. Het hoge paraffine gehalte in combinatie met een semi-occlusieve verbandtechniek voorkomen uitdroging van de wond.

Experimenteel brandwondenonderzoek bij varkens heeft aangetoond, dat door een behandeling met zilversulfadiazine crème de in het wondbed aanwezige haarfollikelresten over het algemeen aan bacteriële infectie ten gronde zijn gegaan.

Een partial thickness brandwond verandert daardoor in een full thickness defect dat met behulp van huidtransplantaten moet worden gesloten.

Zilversulfadiazine crème voorkomt weliswaar

infectie maar follikeldood door een toxische dosis zilver leidt eveneens tot verloren gaan van huidadnexen. Een cardinaal verschil is, dat door infectie de wond uitdiept en dode huidadnexen worden opgeruimd, terwijl bij een zilverulfadiazine crème behandeling dode follikelresten in het wondbed achterblijven. Dode follikelresten in het wondbed leiden tot een voortgaande chronische ontstekingsreactie, waardoor de resterende dermale matrix verloren kan gaan met een toename van verdere fibrosering van het wondbed.

Wondcontractie en littekenhypertrofie

Soms valt het cosmetisch resultaat van een pas genezen brandwond eerst nog wel mee, maar na verloop van een aantal maanden wordt het probleem van de littekenhypertrofie vaak pas goed zichtbaar. Ondanks het feit dat de oorzaak van littekenhypertrofie zondermeer multifactorieel is, heeft het zin alle mogelijke oorzakelijke factoren te analyseren en zo mogelijk te elimineren.

Dode huidadnexen die nog in het wondbed achterblijven, zijn een bron van een voortgaande chronische ontstekingsreactie in de genezen brandwond.

Deze ontstekingsactiviteit leidt tot verder verval van een nog resterend deel van de dermale matrix. Een wondbed, waarin de diep dermale matrix verloren is gegaan, vertoont een sterkere neiging tot contractie.

Bij minder diepe verbrandingen is de dermale matrix in voldoende mate gespaard gebleven, maar een chronische ontstekingsreactie zal tot een verdere toename van de fibrosis in het wondbed leiden.

De in een latere fase van de wondgenezing optredende vermindering van het watergehalte in de uitrijpende collageenfibriellen zal de afbraak van collageen doen afnemen.

Daarentegen blijft de aanmaak van collageen bij een voortgaande chronische ontstekingsreactie onverminderd doorgaan, met als gevolg een toenemende bindweefselophoping in het wondbed.

Liposomen

Verzadiging van haarfollikels in het wondbed met zilverulfadiazine lijkt dus te worden veroorzaakt door de aanwezigheid van paraffine in de crème basis.

Experimenteel onderzoek met een liposomale formulering van zilverulfadiazine veroorzaakt geen verzadiging met zilver van de haarfollikels en de daarmee samenhangende chronische ontstekingsreactie treedt niet op. Voor het produceren van een "liposomale formule-

ring" van zilverulfadiazine bestaat tot op heden echter onvoldoende belangstelling van industriële zijde. De indicatie brandwonden alléén vormt over het algemeen een te smalle basis voor de ontwikkeling van een nieuw lokaal therapeuticum.

Zowel dierexperimenteel als klinische is aangetoond dat vervanging van paraffine in de crème basis leidt tot een snellere en kwalitatief betere genezing van de brandwond.

Wondbedekkers

Omdat uiteindelijk het cosmetisch resultaat beter wordt en de kans op wondinfectie gering is, verdient het op dit moment aanbeveling, bij brandwonden van beperkte omvang en diepte, voor een neutrale(re), occlusieve therapie te kiezen.

Het is met name aan George Winter te danken, door zijn publikatie in Nature uit 1962, dat de occlusieve, vochtige wondgenezing meer bekendheid heeft gekregen.

Het heeft echter nog lang geduurd, voordat de voordelen van een occlusieve therapie algemeen werden aanvaard en nog steeds zijn er opposanten, die ten onrechte wijzen op een verhoogd risico op infectie bij zo'n behandeling.

Ook onder een occlusieve therapie is wondinfectie niet altijd te voorkomen, met name niet, indien er sprake is van "dode ruimte" tussen wondbedekker en wondbed.

Pas als het wondbed "naadloos" aansluit op het wondbed is het risico van infectie verwaarloosbaar klein geworden.

Op grond van bovenstaand principe blijken veel nieuw ontwikkelde wondbedekkers uiteindelijk in de praktijk helaas niet geheel en al te voldoen.

Dode ruimte

Met de komst van de hydrocolloïdale wondbedekkers is een goed alternatief voorhanden gekomen voor de lokale chemotherapie bij brandwonden. In een optimaal nat-droog evenwicht verweekt het hydrocolloid tot een coherente massa, waardoor de occlusieve poly-urethaan toplaag aan het wondbed wordt "gekit".

Alleen bij een te groot aanbod van wondvocht vervloeit alle hydrocolloid en kan het "intieme" contact met het wondbed verloren gaan. Het is zaak hierop bedacht te zijn en bij de eerste tekenen van vervloeiing van het hydrocolloid de plak te vervangen.

De geringste verkleuring aan het poly-urethaan oppervlak van het materiaal is een teken dat het hydrocolloid aan het vervloeien is.

Goede voorbeelden van materialen en behandelingsmethoden, waarbij het dode ruimte probleem niet optreedt, zijn Silastic®, Foam Dressing® en de Coldex® Vacuum Seal Techniek, waarover in een eerder nummer van de WCS Nieuwsbrief (1994;1) is bericht. Het siliconenschuim is op "micro" niveau is een exact afgietsel van het wondbed. Ondanks het feit dat siliconen niet kunnen verplakken met de wond, is er geen sprake van een dode ruimte.

Met de Vacuum Seal techniek wordt een polyvinylalcohol schuimverband tegen het wondbed gedrukt, waardoor er geen dode ruimte kan ontstaan. Het wondvocht wordt via vacuümdrains of zuigdrainage geëvacueerd. Er is sprake van een gemoduleerde ontstekingsreactie en minimale granulatiweefsel opbouw, hetgeen de kwaliteit van de litteken-genezing ten goede komt.

Nadelen van occlusie

Occlusie van wonden leidt over het algemeen tot stimulatie van alle parameters voor wondgenezing, zoals granulatiweefselvorming en epithelialisatie.

Na volledige epithelialisatie dient de behandeling zo snel mogelijk te worden beëindigd in verband met het risico op maceratie van de huid en de wond. Histologisch onderzoek bij experimentele brandwonden, die "te lang" occlusief zijn behandeld, heeft het optreden van een uitgebreid intra-dermaal perivasculair en intra-epidermaal oedeem aangetoond.

Hierdoor kan een eerder geboekte winst in genezing weer geheel teniet worden gedaan. De beoordeling van het al of niet volledig geëpithelialiseerd zijn van occlusief behandelde wonden is moeilijk, doordat het epitheel transparant blijft, omdat geen duidelijke hoornlaag wordt gevormd. Hierdoor lijkt het soms alsof de wond nog niet genezen is.

Een occlusieve behandeling is met name in de vroege fase van de genezing zinvol, ten behoeve van een effectieve necrolyse en stimulatie van granulatiweefsel.

Bij een gevorderde epithelialisatie is een meer drogende behandeling aan te bevelen.

Algemeen geldt dat wonden, die occlusief worden behandeld, een verminderde ontstekingsactiviteit vertonen (minder pijn!) en een kwalitatief betere wondgenezing. In de praktijk wordt bij brandwonden een verminderd voorkomen of in het mindere uitgesproken optreden van littekenhypertrofie gezien.

Donorhuid

Slechts met een beperkt aantal middelen is

een echte (vochtige) wondgenezing tussen "nat (maceratie) en droog" (dermis verlies!) te bereiken. In dit opzicht moet allereerst donorhuid worden genoemd. Donorhuid is afkomstig van pas overledenen en wordt in ons land gepreserveerd door de stichting Euro Skin Bank en bewaard in de Nationale Huidbank (onderdeel van de Nederlandse Brandwonden Stichting te Beverwijk).

De lapjes huid worden na uitwassen van glycerine op de wond geapplianceerd, waarna binnen korte tijd een natuurlijke binding ontstaat tussen de huid en wondbed.

Het door de wond "uitgezweve" fibrine verplakt het collageen in de dermis van het wondbed aan de dermis van de donorhuid.

Bij tweedegraads (heetwater) verbrandingen ontstaan over het algemeen geen vaatverbindingen tussen wondbed en donorhuid, waardoor niet sprake is van echte ingroei en een eventueel daarmee samenhangende afstoting van de huid.

ook al lijkt het leggen van lapjes huid op een wond niet moeilijk, de praktijk leert, dat de huidtransplantaten nogal eens verschuiven. Een goede fixatie van de huid betekent dan ook meestal voor de patiënt een operatieve procedure onder narcose.

Alternatieven voor donorhuid

Om deze reden wordt voortdurend gezocht naar alternatieven voor donorhuid, welke eenvoudig toepasbaar zijn en eventueel ook nog intrinsiek ontstekingsmodulerende werking bezitten. Op grond van deze eisen wordt dan ook in dit kader aandacht besteed aan een drietal nieuwe wondbedekkingsmaterialen.

Eén ervan is een hydrofiber verband, dat kan bijdragen tot het bereiken van een optimaal waterevenwicht in de wond.

Het tweede is een hydrogel op basis van glycerine met aantoonbaar intrinsiek anti-bacteriële en ontstekingsmodulerende eigenschappen.

Het derde materiaal is een nieuw geformuleerd hydrocolloid, eveneens met intrinsiek ontstekingsmodulerende eigenschappen.

Aquacel® als synthetisch alternatief voor donorhuid

Op basis van carboxymethylcellulose technologie is een wondbedekkingsmateriaal ontwikkeld dat uit holle vezels bestaat, die goed water kunnen opnemen en vasthouden.

In vergelijking tot andere vezelachtige wondbedekkingsmaterialen, zoals katoen- of alginaatvezels, wordt hierdoor verdamping van water in hoge mate beperkt. Het water hangt

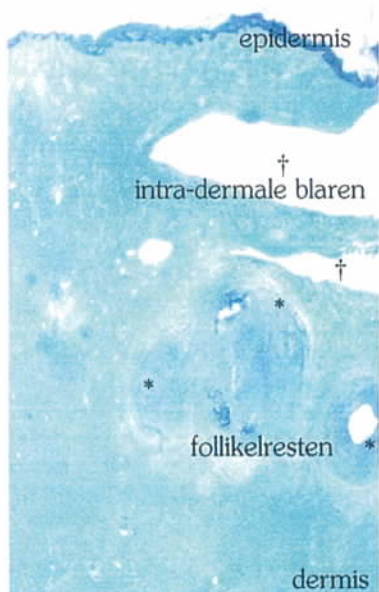


Fig. 1: Experimentele brandwond bij varkens behandeld met Flammazine®: Doorlopende chronische ontstekingsreactie rond dode haarfollikels(*) en intra-dermale blaarvorming(†); hypertrofisch genezen wondbed

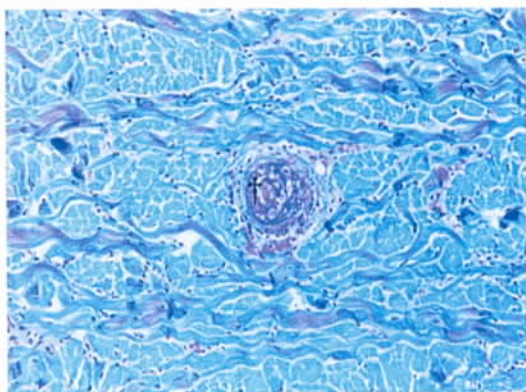


Fig. 2: Experimentele verbranding bij varkens behandeld met Dermasoft®: Nagenoeg volledig behouden blijven van de structuur van de dermale matrix ondanks duidelijk zichtbare vaatschade (†) (blauw is vitaal en rood avitaeal collageen)

niet aan de vezels, maar zit erin. Doordat er geen sprake is van occlusie, treedt geen maceratie op. Bij het vorderen van de epithelialisatie droogt het materiaal geleidelijk in, doordat geen vocht vanuit het wondbed meer wordt toegevoerd.

Het materiaal droogt volledig uit, nadat de wond is gereëpithelialiseerd.

Verwijderen ervan, eventueel na bevochtigen, gaat redelijk gemakkelijk zonder noemenswaardige beschadiging van het epitheel. De genezing is opvallend snel. De belangrijkste overeenkomstige eigenschap tussen donor-

huid en Aquacel® is, dat beide materialen aan het wondbed verplakken zonder de epitheeluitgroei te belemmeren.

Elasto-Gel® en ontstekingsmodulatie

Met behulp van eenvoudige stoffen, zoals sommige gesulfoneerde polysacchariden, zoals fucoidan, een op heparine gelijkende stof met een minimaal anticoagulerende werking, een monosaccharide als mannose-6-fosfaat en castanospermine, een stof die de aanmaak van glycoproteïnes inhibeert, kan de ontstekingscascade worden beïnvloed.

Deze stoffen behoren dan ook tot de kanshebbers om verwerkt te worden in toekomstige lokale therapeutica.

Onderzoek heeft uitgewezen, dat bijvoorbeeld mannose-6-fosfaat in staat is de productie van Transforming Growth Factor- β (TGF- β) door macrofagen te blokkeren en zo de ontstekingsreactie te moduleren.

Eigen onderzoek richt zich onder andere op galloylzuurderivaten (fracties van de "looistof" tannine), welke een duidelijke ontstekingsmodulerende werking hebben.

Ook is onlangs een wondbedekkingsmateriaal ter beschikking gekomen, dat een duidelijke invloed op de ontstekingsreactie heeft.

Het gaat hier om een hydrogel op basis van glycerine, Elasto-Gel®.

In tegenstelling tot conventionele hydrogellen op basis van water, is sprake van een duidelijke inhibitie van de bacteriegroei in zowel het wondbed als het wondbedekkingsmateriaal zelf.

Glycerine in het wondbed beïnvloedt waarschijnlijk de stabiliteit van de celmembraam, waardoor de afgifte van cytokines en chemokines wordt belemmerd.

Indien tijdens de behandeling met een hydrogel met glycerine een vertraagde epithelialisatie wordt waargenomen, wordt dit mogelijk eveneens veroorzaakt door stabilisatie van het celmembraam, hetgeen een verminderde beweeglijkheid van uitgroeiend epitheel tot gevolg heeft.

Indien sprake is van een vertraagde epithelialisatie verdient het aanbeveling om de behandeling of te onderbreken of te stoppen.

Dermasoft® en behoud van de dermal matrix

Momenteel vindt een eerste klinische studie plaats met een nieuw geformuleerd hydrocolloid. Optimalisering van de samenstelling van het hydrocolloid heeft ertoe geleid, dat minder snel vervloeïing optreedt, waardoor geen dode ruimte ontstaat tussen de toplaag van het

materiaal en het wondbed.

De formulering blijkt ook intrinsiek ontstekingsmodulerende eigenschappen te bezitten, waardoor het deel van de dermale matrix, dat niet door verbranding is aangetast, behouden blijft.

Het behouden van het diepe deel van de dermis in combinatie met een verminderde granulatiweefselvorming, tezamen met een snelle epithelialisatie, zullen leiden tot een aanzienlijke kwaliteitswinst bij de littekenvorming ten gevolge van verbranding.

Conclusie

In conclusie kan worden gesteld dat om het uiteindelijke resultaat van de conservatieve behandeling van brandwonden te verbeteren, de samenstelling van de basis van lokaal therapeutica dient te worden verbeterd.

Een effectieve lokale werkzaamheid met minder systemische bijwerkingen kan worden bereikt door gebruik te maken van een liposomale formulering. Door de altijd aanwezige dreiging van infectie moeten toekomstige lokaal therapeutica in ieder geval een intrinsiek anti-microbiële werking bezitten.

Vooralsnog kunnen tweedegraads brandwonden het beste behandeld worden met een

wondbedekker, waarbij de verplakking aan het wondbed van essentieel belang is om de dode ruimte te vermijden. Indien een wondbedekker ook nog intrinsiek anti-microbiële en ontstekingsmodulerende eigenschappen bezit, heeft dit zeker een positieve invloed op de uiteindelijke kwaliteit van de littekenvorming.

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

Literatuur

1. Bartlett M.R.E., Warren H.S., Cowden W.B., Parish C.R.P., Effects of the anti-inflammatory compounds castanospermine, mannose-6-phosphate and fucoidan on allograft rejection and elicited peritoneal exsudates. *Immunology and Cell Biology*, 1994, 72, 367-374.
2. Cohen K.I., Diegelmann R.F., Lindblad W.J., *Wound Healing, Biochemical & Clinical aspects*, W.B. Saunders, London, 1992. ISBN: 0-7216-2564-9.
3. Herndon D.N., *Total Burn Care*, W.B. Saunders, London, 1996. ISBN: 7-7020-1827-9.
4. Hoekstra M.J., Aspecten van wondbehandeling met schuimverbanden. *WCS Nieuwsbrief*, maart 1994, 3, 39-42.
5. Hoekstra M.J., Vroegtijdige mobilisatie van patiënten met wonden aan de voet met behulp van een Silastic schuimverband. *WCS Nieuwsbrief*, maart 1994, 47-49.
6. Hoekstra M.J., XXXXXXXXXXXXXXXX *WCS Nieuwsbrief*, december 1996, 4, (in druk).

Doorliggen voorkomen, een handleiding voor patiënten

De meest gerichte informatie voor uw patiënt.

Deze WCS brochure geeft informatie aan de patiënt over alle aspecten rond decubitus, zoals:

- > wat is decubitus;
- > wat zijn risicoplakten;
- > hoe voorkom je decubitus en
- > hoe voorkom je dat het erger wordt.

Deze WCS brochure kost slechts f 1,- per stuk (exclusief verpakkings- en verzendkosten)

en kan besteld worden via:

de WCS bestellijn: 0252-230026.