

Gebruik van lokale antiseptica en antibiotica in de wond

Drs. B.C.M.J. Takx - Köhlen *

In 1867 beschreef de chirurg J. Lister hoe hij met succes geïnfecteerde wonden behandelde met carbolzuur. In feite is hij de eerste die wondbehandeling met een antisepticum beschrijft. Tegenwoordig zijn er vele minder toxische lokaal toe te passen middelen voorhanden.

Open wonden en ulcera genezen pas indien zich granulatieweefsel vormt, dat macrophagen en polymorfe cellen bevat (deze dienen om bacteriën en dood weefsel te verwijderen), fibroblasten (die nieuw weefsel bouwen) en nieuwe vaten (om zuurstof en voeding aan te voeren). Nieuwe epitheelcellen migreren vanuit de randen van de wond naar het centrum. Aanvankelijk als een enkele laag. Plaatselijk toe te dienen (genees)middelen dienen dit proces te ondersteunen.

Steriliteit is niet een vereiste voor wondgenezing. Elke wond is gecontamineerd, hetgeen iets anders is dan geïnfecteerd. Bij infecties met bepaalde bacteriën kan de weefselschade toenemen. Epithelialisatie wordt door infectie vertraagd.

Stoffen die micro-organismen doden op levenloze voorwerpen zoals instrumentaria noemt men desinfectantia. Desinfectantia die geschikt zijn voor desinfectie van huid en slijmvliezen duidt men doorgaans aan met de naam antiseptica.

*Antiseptica bestrijden geen infectie in tegenstelling tot antibiotica maar werken kiemreducerend. Het doel is het aantal bacteriën tot minder dan 10^5 per gram weefsel te reduceren en pathogene bacteriën zoals anaëroben, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus* e.d. te elimineren. Opgemerkt dient te worden dat irrigatie met een oplossing zoals NaCl 0,9% het beste is om niet geïnfecteerde wonden oppervlakkig schoon te maken, daar voortdurend gebruik van antiseptica de wondgenezing kan vertragen.*

Keuzecriteria

Het ideale antisepticum/ antibioticum voldoet aan de volgende voorwaarden:

- Snelle werking en lange nawerking
- Breed werkingsspectrum
- Geen vermindering van de werkzaamheid door aanwezigheid van organisch materiaal zoals pus, serum, bloed en wondbedekkende materialen.
- Lage toxiciteit, geringe absorptie door de huid en de slijmvliezen. Het granulatie weefsel mag niet in de groei geremd worden.
- Niet caustisch, niet irriterend voor de huid en de slijmvliezen; d.w.z. weinig/geen sensibiliserend vermogen.

Soorten antiseptica en antibiotica

In tabel I wordt een overzicht gegeven van de antiseptica.

1. Alcohol

Alhoewel alcohol (70%) een uitstekend desinfectans is voor de intacte huid is het als anti-

septicum voor wonden niet geschikt. Het brede antimicrobiële effect van alcohol berust op denaturatie van eiwitten waarbij een laag op het wondoppervlak wordt gevormd waaronder bacteriegroei nog goed mogelijk is. Alcohol is derhalve ongeschikt als wonddesinfectans. De vloeistof werkt irriterend, het ontvet sterk en de werking vermindert in aanwezigheid van bloed of organisch materiaal.

2. Azijnzuur 3%

verdient in dit overzicht zeker een plaats. Het is effectief tegen *Pseudomonas aeruginosa*. Hoge concentraties werken ook tegen *Staphylococcus aureus*, zijn evenwel vanwege irritatie ongeschikt voor wondbehandeling.

3. Cetrimide

Cetrimide is een quaternaire ammoniumverbinding die cytotoxisch kan zijn en waarschijnlijk allergische contactdermatitis veroorzaakt. Om deze reden dient het niet gebruikt te worden.

Antiseptica voor wondbehandeling

	Antimicrobiële activiteit					
Naam	gram +	gram -	virus	schimmel	gist	bijzonderheden
Alcohol 70%	+	+	+	+	+	niet geschikt voor wonden
Aziijnzuur 3%	+	+		+	+	vooral werkzaam tegen pseudomonas aeruginosa
Cetrimide 0,015%	+	±			+	niet geschikt voor wonden
Chloorhexidine 0,1%	+	+	+	±	+	
Natriumhypochloriet 0,5%	+	+	+	+	+	kan irriterend werken
Povidonjood 0,1 - 1%	+	+	+	+	+	kan irriterend werken
Waterstofperoxide 3%						wordt snel afgebroken niet geschikt voor wonden

Tabel I

4. Chloorhexidine

Voor het spoelen van wonden wordt een oplossing van 1 : 1000 chloorhexidine (als digluconaat) in water gebruikt. Chloorhexidine is werkzaam tegen de meeste grampositieve en gramnegatieve bacteriën. De werkzaamheid wordt door de aanwezigheid van eiwitten weliswaar verminderd doch de overblijvende werking in bloed en pus is meestal meer dan toereikend. De vorming van granulatieweefsel zou mogelijk vertraagd kunnen worden.

5. Natriumhypochloriet

Dakin's vloeistof bevat 0,5% actief chloor. Het werkingsspectrum is zeer breed en omvat vrijwel alle microorganismen. Natriumhypochloriet werkt irriterend op de intacte omliggende huid. Chloor wordt gebonden door organisch materiaal waardoor de antiseptische werking afneemt. Tegenwoordig wordt linimentum hypochloritis 0,25% FNA (oude naam Eusol-Paraffine wasmengsel) vrij veel gebruikt. De voornaamste bestanddelen van dit preparaat zijn natriumhypochloriet en paraffine met 1% witte was. Het voordeel van dit mengsel is dat het minder agressief is en minder irriterend werkt op de omringende huid. Paraffine zou de wond afdekken waardoor herstel wordt

bespoedigd. Bovendien hecht het verband niet aan de wond (in Maastricht wordt het gebruikt bij thoraxwonden in de cardiochirurgie).

6. Alcohol bevattende jodium oplossingen

dienen om bovengenoemde redenen niet gebruikt te worden. Wel is het gebruik van povidonjood zinvol (oplossing, verbanden). Jood bezit een zeer sterke antiseptische werking. Een concentratie van 40 µg/ml is in staat bijna alle pathogene bacteriën en schimmels binnen 1 minuut te doden. Irritatie en sensibilisatie kunnen optreden maar minder vaak dan met de spiritueuze joodoplossing. Bij diepe decubituswonden dient in verband met resorptie, povidonjood oplossing 0,1% gebruikt te worden (dit is een tienvoudige verdunning van povidonjood 1% met steriel NaCl 0,9%).

7. Waterstofperoxide

wordt snel door het enzym catalase afgebroken zodat zijn antiseptische werking zeer beperkt is.

In tabel II wordt een overzicht gegeven van antibiotica die in toedieningsvormen voor lokaal gebruik beschikbaar zijn.

Antimicrobiële middelen voor wondbehandeling

	Antimicrobiële activiteit					
Naam	gram +	gram -	virus	schimmel	gist	bijzonderheden
Aminoglycosiden	+	+				sterk (kruis) sensibiliserend
Bacitracine	+					sterk (kruis) sensibiliserend
Fusidinezuur	+					smal werkingsspectrum werkzaam tegen penicilline resistente staphylococci
Mupirocine	+					smal werkingsspectrum resistentie gemeld
Nitrofuril	+	+				sterk sensibiliserend
Zilverulfadiazine	+	+	+	+	+	niet cytotoxisch zelden reversibele leucopenie

Tabel II

Antimicrobiële middelen worden gebruikt om infecties te bestrijden. In tegenstelling tot antiseptica die uitsluitend lokaal mogen worden toegediend worden ze bij voorkeur systemisch toegediend. Met name bij ernstige infecties (b.v. osteomyelitis) is systemisch toediening een vereiste. Een groot risico van het lokale gebruik van bepaalde antibiotica vormt het (kruis)resistent worden van het micro-organisme waardoor systemisch gebruik onmogelijk kan worden. Daarnaast bestaat er een reëel gevaar voor sensibilisatie met een mogelijke anafylactische reactie.

Redenen om slechts op strikte indicatie lokaal antimicrobiële middelen toe te passen. Gentamicine, neomycine en soframycine (aminoglycosiden), bacitracine en nitrofuril kunnen hierdoor slechts bij uitzondering en pas na het maken van een antibiogram gebruikt worden.

Fusidinezuur heeft een smal werkingsspectrum, maar is werkzaam tegen penicilline resistente staphylococcus aureus stammen. Mupirocine (Bactroban) heeft een smal werkingsspectrum en kan in niet te diepe wonden gebruikt worden.

Zilverulfadiazine geeft zelden sensibilisatie, het heeft een breed werkingsspectrum. Het is

zeer waardevol bij de behandeling van decubitus en brandwonden.

Een geneesmiddel wat zeer effectief werkt tegen anaërobe bacteriën is metronidazol. Bij diepe decubituswonden spelen vrij vaak, nl. in ca. 50% der gevallen anaërobe bacteriën een rol. Jaren geleden is door mij een onderzoek opgezet waarin naast elkaar de conventionele therapie, oraal metronidazol 3 x 500 mg en lokaal een steriele inerte gelbasis en lokaal steriele metronidazol gel 1% werden onderzocht. De metronidazol gel werd bereid door 1% metronidazol op te lossen in steriel 0,9% NaCl en hieraan 2% hydroxypropylmethylcellulose toe te voegen. (De gel wordt gesteriliseerd gedurende 20 minuten bij 120°C). Naast het feit dat er geregeld op anaërobe bacteriën werd gekweekt dienden de artsen ook een klinisch evaluatieformulier in te vullen.

Helaas liep het onderzoek (ondanks een veelbelovend vooronderzoek) spoedig spaak. Behalve een geringe aanmelding was er een tweetal andere redenen.

1. Er bleken maar weinig decubituspatiënten te zijn met aantoonbare anaërobe bacteriën.

2. Enkele voor het onderzoek in aanmerking komende patiënten hadden dusdanig ernstige defecten dat tot plastische chirurgie werd besloten.

Tegenwoordig wordt metronidazol gel 1% redelijk veel gebruikt. Stinkende diepe decubituswonden vormen de indicatie. Na tweemaal daagse applicatie is de wond vrij snel schoon (meestal na 2 dagen).

De therapie duurt één week of totdat de stank verdwenen is. Opgemerkt dient te worden dat metronidazol thans is ondergebracht onder de niveau 2 artikelen. Dit betekent dat het potentieel carcinogeen zou zijn (dit is uit dierstudies naar voren gekomen). De discussie spitst zich met name toe op de bereiding van produkten met metronidazol. Het verwerken van het poeder zou onder speciale condities dienen te gebeuren. Een alternatief voor de gel is het behandelen van decubitus met natte omslagen gedrenkt in metronidazol infuusoplossing (5 mg/ml).

Nieuwe ontwikkelingen

Op het gebied van wondbehandeling zijn er ten aanzien van lokale antiseptica en antibiotica slechts weinig nieuwe ontwikkelingen. Niet speciaal geschikt voor decubitus wonden maar wel voor gebieden waar osteomyelitis een rol speelt zijn collageenvliezen geïmpregneerd met gentamicine. Het gebruik van gentamicine in deze toedieningsvorm moet gezien worden in plaats van of naast de systemische toepassing van gentamicine. Door gebruik te maken van collageen vliezen worden plaatselijk zeer hoge concentraties aminoglycosiden bereikt. De vliezen hebben als voordeel boven de reeds langer in gebruik zijnde kettingen en kralen dat de wond gesloten kan worden.

Een interessante ontwikkeling is het gebruik van liposomen bij de lokale toediening van antibiotica. Liposomen zijn een soort bolletjes die voornamelijk uit sojafosfatiden bestaan. Het geneesmiddel wordt binnen deze bolletjes gebracht. Er zijn bij proefdieren onderzoeken gedaan naar de afgifte van tobramycine en zilver-sulfadiazine, verwerkt in liposomen, die weer vervat zijn in een soort open cel polyurethaan spons, die op de wond gelegd wordt. De bedoeling van deze toedieningsvorm is dat het antibioticum langzaam ter plekke vrijkomt, zodat er minder systemisch geresorbeerd wordt en het niet zo gemakkelijk door bloed, pus etc. geïnactiveerd wordt. De eerste ontwikkelingen zijn positief. Voordat het bij mensen wordt toegepast moet er evenwel nog verder onderzoek naar gedaan worden.

Conclusie

Concluderend kan gesteld worden dat er naast een aantal antiseptica slechts zeer weinig antibiotica zijn die lokaal toegepast kunnen worden. Mocht het gebruik van antibiotica al geïndiceerd zijn dan dient men goed op resistentievorming en sensibilisatie te letten. Zilver-sulfadiazine vormt wat dit betreft een gunstige uitzondering. Het is dan ook niet verwonderlijk dat dit geneesmiddel gebruikt wordt bij nieuwe bereidings- en toedieningstechnieken.

* Drs. B.C.M.J. Takx - Köhlen, ziekenhuisapotheker,
Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie Academisch
Ziekenhuis Maastricht.

Voordracht gehouden tijdens het WCS-congres te
Utrecht d.d. 20 november 1996