

ZILVER, EEN GOUDEN TOEKOMST (STANDAARD)?

M.J. Hoekstra*

Met de komst van een veelheid aan nieuwe zilverterbanden is het nuttig om het gebruik van zilver als alom toegepast, gewaardeerd en betrouwbaar antimicrobieel therapeuticum opnieuw te beschouwen. Opzet moet zijn om tot een nauwkeuriger indicatiestelling voor het gebruik van zilver te komen. Sinds de introductie in de kliniek in 1967 door Charles Fox jr. wordt zilver sulfadiazine crème nog immer gezien als gouden standaard voor de lokale behandeling van brandwonden. Het begrip gouden standaard is echter enigszins misleidend, omdat daarmee wordt gesuggereerd dat de toepassing van zilver onovertroffen is. Daarom lijkt zilveren standaard in dit opzicht een passender benaming.

Zilver sulfadiazine, dat oorspronkelijk specifiek voor gebruik bij brandwonden en andere acute wonden was bedoeld, heeft tegenwoordig een ruime toepassing gekregen in de wereld van de chronische wondbehandeling. Ook hier wordt zilver sulfadiazine 1% crème met name gewaardeerd en toegepast om de fysische eigenschappen van de crème basis. De crème basis werkt verkoelend (bevat 60% water), smeert lekker uit (bevat 20% paraffine) en verplakt daardoor nagenoeg nooit met de wond. Met zilver is de infectieproblematiek echter bij lange na niet opgelost in ons met vele antibiotica vervuilde milieu en een daarbij in toenemende mate optredend resistentie- en virulentieprobleem. Simpelweg doden van bacteriën lijkt zondermeer een doodlopende weg. Het voortschrijdend inzicht over de rol van bacteriële biofilmvorming bij kritische kolonisatie en infectie dwingt tot brede heroriëntatie op bacteriologisch gebied. Mogelijk biedt het creëren van een wondmilieu waarin sprake is van vreedzaam samenleven van gastheer en bacterieflora uitkomst. In dit opzicht is met name pollenrijke honing met een goede elektrische geleidbaarheid een geschikte kandidaat voor het creëren van een wondmilieu waarin de bacteriële kolonisatie beter onder controle kan worden gehouden. Het beter beschikbaar komen van door het lichaam geproduceerde zuurstofradicalen aan het wondoppervlak lijkt in een elektrisch goed geleidend medium van pollenrijke honing beter te geschieden dan wanneer van uitgesproken sterk isolerende stoffen

zoals paraffine gebruikt wordt gemaakt. Ondanks de aanwezigheid van pathogene bacteriën treedt bij een behandeling met honing met een grote pollenrijkdom meestal geen wondinfectie meer op.

ZILVER SULFADIAZINE BIJ BRANDWONDEN

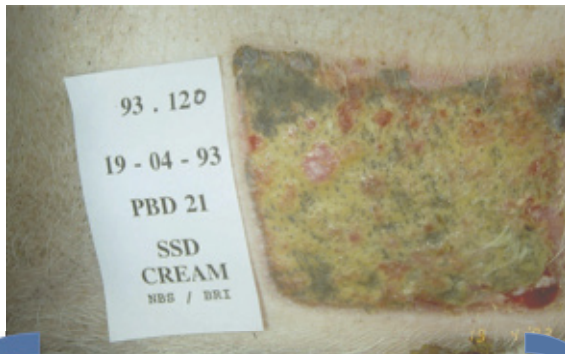
Bij de behandeling van brandwonden dient een duidelijk onderscheid gemaakt te worden tussen de behandeling van in principe spontaan genezende tweedegraads (partial (skin) thickness) en de derdegraads (full (skin) thickness) brandwonden. Bij de derdegraads brandwonden kan onverminderd van zilver sulfadiazine crème gebruik worden gemaakt, dan wel van een variatie op dit middel waaraan ceriumnitraat 2,2% is toegevoegd. Doel is om zolang mogelijk de bacteriële kolonisatie onder controle te houden, hetgeen met de ceriumnitraat formulering beter lijkt te lukken. De erdoor geïnduceerde "leerachtige" wondkorst op basis van verkalking van de necrose vormt mogelijk een betere barrière tegen van buitenaf binnendringende bacteriën dan de meer nattende en verpappende necrose die door zilver sulfadiazine crème wordt geïnduceerd. Wel kunnen door enzymatisch autolytisch verval pockets tussen de intacte wondkorst en wondbed ontstaan van waaruit tamelijk onopgemerkt en snel bacteriële kolonisatie en infectie kunnen optreden. Uiteindelijk zal alle necrose moeten worden verwijderd alsmede het vaak overmatig aanwezige granulatieweefsel. Bij tweedegraads brandwonden lijkt zilver sulfadiazine

crème echter meer en meer niet langer als middel van eerste keuze te worden beschouwd. Er is een toenemend besef dat zilver sulfadiazine crème eerder bijdraagt aan een toename van littekenweefsel dan aan het beperkt houden ervan. Een aanemelijke verklaring hiervoor is het binnendringen van zilver sulfadiazine in de nog vitale haarfollikels, van waaruit de epithelisatie van het wondoppervlak mede moet plaatsvinden. Door verzadiging met zilver sulfadiazine partikels kan een toxische dosis worden bereikt, waardoor follikeldood wordt geïnduceerd. In het wondbed, dat spontaan vanuit de wondranden wordt overgroeid met epitheel, zullen de niet langer vitale follikelresten blijvend worden ingesloten. De afgestorven haarfollikels induceren gedurende langere tijd (maanden) multipole ontstekingsinfiltraten (folliculitis), hetgeen uiteindelijk leidt tot een verdere toename van de littekenvorming.

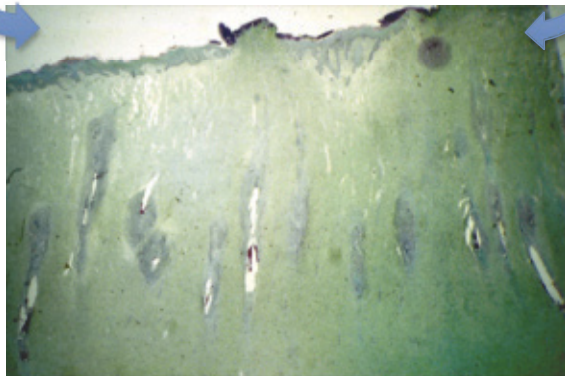
ZILVER SULPHADIAZINE BIJ PARTIAL THICKNESS (BRAND) WONDEN

Het heeft nog jaren geduurd na de introductie van zilver sulphadiazine in 1967 voordat het middel commercieel in Europa (1973) verkrijgbaar was. In het Beverwijkse brandwondencentrum beschikt men nog over ervaring met zowel de oorspronkelijke zelf geproduceerde als de latere commercieel verkrijgbare formulering. De indruk bestaat dat de originele formulering een veel rustiger, minder geïrriteerde verloop van de wondgenezing geeft. Eigen experimenteel onderzoek heeft rond 1990

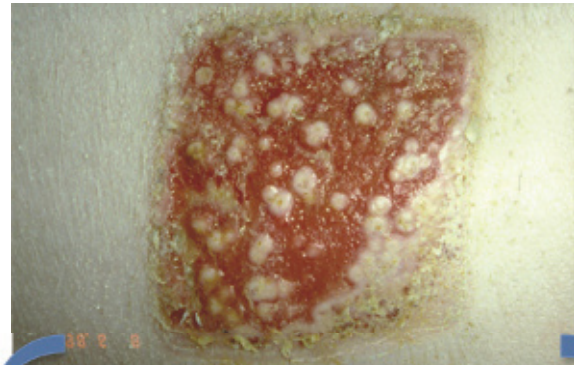
Verskil in genezing tussen de commercieel verkrijgbare en oorspronkelijke formulering van SSD 1% crème



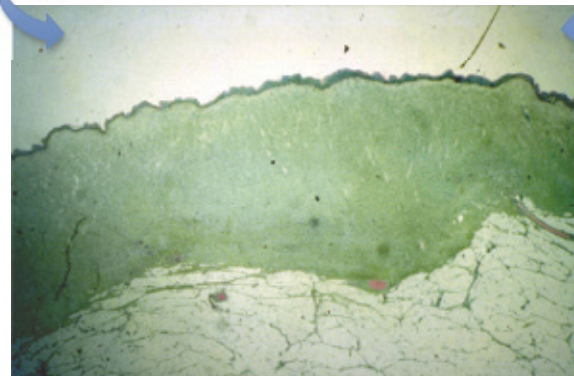
Formulering met paraffine 20%, die commercieel verkrijgbaar is



Chronisch ontstoken haarfollikels (folliculitis) met sterke toename van de littekenvorming



Formulering zonder paraffine (vervangen door cetomacrogol), geproduceerd in eigen apotheek



Ontbreken van ontstoken haarfollikels met weinig littekenvorming

dia 1

uitsluitend door de commerciële formulering follikeldood wordt geïnduceerd (Dia 1).

De paraffine (20%) in de crème basis kan de talg in de haarfollikel oplossen, waardoor deze verzadigd raakt met zilver sulphadiazine. Door stapeling van zilver in de haarfollikel kan een uiteindelijk toxische dosis worden bereikt. Dit wordt niet waargenomen bij het gebruik van de oorspronkelijke formulering van zilver sulfadiazine, die geen paraffine bevat. Deze formulering is echter niet commercieel verkrijgbaar en er zijn ook geen aanwijzingen dat hier toe op termijn enig initiatief zal worden genomen. Het is daarom aan te raden om bij tweedegraads brandwonden, indien de (bacteriologische) omstandigheden dit toelaten, van een behandeling met zilver sulfadiazine crème af te zien.

DONORHUID BIJ PARTIAL THICKNESS BRANDWONDEN

Als alternatief voor een behandeling

met zilver sulfadiazine crème kan worden gekozen voor wondbedekkers met of zonder zilver. In de zeventiger jaren is men in het Beverwijkse brandwondencentrum met de directe bedekking van heet waterverbrandingen met donorhuid begonnen. Donorhuid is afkomstig van pas overledenen en wordt bewaard in de van origine nationale huidbank van de Nederlandse Brandwonden Stichting. Donorhuid werd vroeger diepgevroren gepreserveerd, maar sinds februari 1984 bewaard op koelkast temperatuur in glycerol 85%. Met deze relatief eenvoudige, innovatieve conserveringsmethode heeft de nu gemakkelijk toepasbare donorhuid bij de behandeling van brandwonden definitief ingang gevonden. Sinds 1990 wordt door de Euro Skin Bank op bedrijfsmatige en professionele wijze donorhuid door heel Europa en ver daarbuiten gedistribueerd. Donorhuid is een ideaal wondverband voor tweedegraads brandwonden. De huid verplakt op natuurlijke wijze middels fibrine met het wondbed. Onder

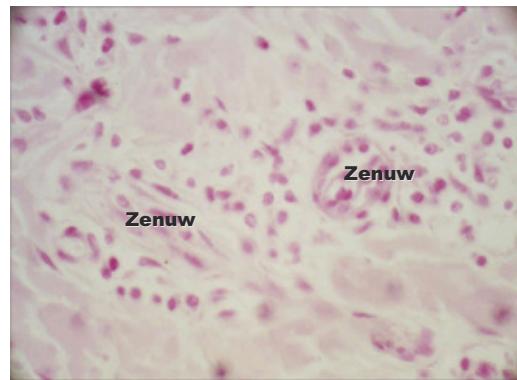
de huid vindt een ongestoorde en snelle epithelisatie plaats. Het beleggen van een brandwond met stroken ("lapjes") donorhuid blijkt in de praktijk toch wat lastiger dan op het eerste gezicht lijkt. Ook additionele fixatie technieken met plakstripjes hechten vaak onvoldoende en nietjes zijn gemakkelijker gezet dan te verwijderen. De behandeling van tweedegraads brandwonden met donorhuid is mede daarom nooit tot echte (gouden) standaard geworden. Ook stuitte deze behandeling bij met name de Amerikanen op onoverkomelijk bezwaren vanwege het risico op virale besmetting bij een behandeling die door hen uitsluitend als cosmetische ingreep wordt beschouwd.

HYDROFIBER BIJ PARTIAL THICKNESS BRANDWONDEN

Met de introductie van de Hydrofiber technologie en Aquacel® als eerste product is een goed alternatief beschikbaar gekomen voor donorhuid. Bij initiële experimenten

Neerslagen van Nanocrystalline Ag in de epidermis en dermis

Nanocrystalline Ag neerslagen zichtbaar in de 9e week PO na (slechts) eenmalige toediening



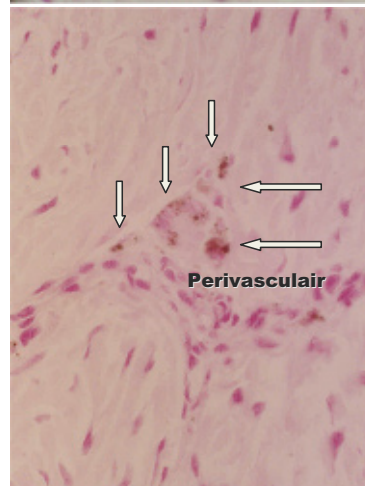
Perineuraal

Epidermis



Dermis

Nanocrystalline Ag neerslagen 9e week PO



Perivasculair

dia 2

in 1996 met het Hydrofiber op donorsites werd onmiddellijk de wondgenezings bevorderende potentie zichtbaar. Donorsites genezen niet alleen sneller, maar met name het aspect van de genezen huid was opvallend. Er was nauwelijks enig verschil zichtbaar tussen het genezen wondoppervlak en de omgevende niet verwonde huid. Pas later werd duidelijk dat de modulatie (down-regulatie) van de ontstekingsreactie door Hydrofiber, aangeduid met de term “quiet inflammation”, de verklaring is voor de verbetering van de kwaliteit van de genezing. Alhoewel de introductie van Hydrofiber in de brandwondenkliniek daarna nog zeker meer dan een halfjaar op zich heeft laten wachten, is Hydrofiber bij de behandeling van heetwaterverbrandingen inmiddels niet meer weg te denken en lijkt zelfs op weg een wereldstandaard te worden. Mede omdat de behandeling uitermate simpel is en het om een eenmalige, pijnreducerende en kosteneffectieve bedekking gaat, wordt Hydrofiber door zowel patiënt als verpleging

alom gewaardeerd. Retrospectieve analyse van de in het Rotterdamse brandwondencentrum behandelde patiënten heeft inmiddels uitgewezen dat de primaire opnameduur van kinderen van 0-4 jaar met zo'n 4 dagen tot (slechts) één week kan worden bekort. Het aantal noodzakelijke transplantaties van restdefecten is van ongeveer 25% tot zelfs 10% gereduceerd. De keuze tussen Hydrofiber en Hydrofiber-zilver zal moeten worden gemaakt op basis van klinische argumenten en de mogelijke risico's op wondinfectie. De uitkomst van een behandeling met deze verschillende Hydrofiber verbanden lijkt echter gelijkwaardig te zijn.

HYDROFIBER MET ZILVER

Omdat een behandeling met Hydrofiber in principe niet als antibacterieel wordt beschouwd, wordt in de USA ter vervanging van zilver sulfadiazine altijd gebruik gemaakt van Hydrofiber-zilver. Eigen experimenteel onderzoek heeft uitgewezen dat er een minimaal verschil bestaat

in reactie van het wondbed tussen Hydrofiber en Hydrofiber-zilver. Het wondbed is minimaal reactiever, maar te gering voor een zichtbaar verschil in kwaliteit van genezing. Een veel sterkere ontstekingsreactie wordt waargenomen op nanocrystalline zilver. Ook na eenmalige toediening zijn depots met nanocrystalline zilver in het wondbed aantoonbaar. Tot lange tijd na de eenmalige toediening blijft er onrust (irritatie) heersen in het genezen wondbed, dat zich eerst openbaart in sterke roodheid en later in hyperkeratose van de genezen huid. Experimenteel onderzoek toonde duidelijk microscopische zichtbare depots aan van nanocrystalline zilver tussen dermis en (uitgegroeide) epidermis, perivasculair en perineuraal. Ook op langere termijn (8 weken) waren deze neerslagen nog onveranderd zichtbaar (Dia 2). Macroscopisch blijft ook na slechts eenmalig toediening een blijvend zilvergrijze verkleuring (tatoeage!) van de genezen huid zichtbaar.

TOXICITEIT VAN ZILVER

Ondanks het feit dat zilver al decenia lang wijd en zijd wordt toegepast, bestaat nog veel onduidelijkheid over het al dan niet toxisch zijn van zilver. Ondanks het feit dat weinig of niets bekend is over de toxiciteit van zilver, is duidelijk dat het om een DNA gif gaat, dat aan celmembranen, enzymen en andere eiwitten kan binden en de functie ervan beïnvloedt. Argyrie is een dermatologische afwijking, waarbij zilver zich blijvend ophoopt in de diepste huidlagen en de huidskleur verandert naar blauw of blauwgrijs. Argyrose is in tegenstelling tot Argyrie een meer gelokaliseerde verkleuring door zilver die optreedt na langdurige lokaal contact. Over het algemeen gaat Argyrie niet met lichamelijke klachten gepaard. Toch is bekend dat bij patiënten met Argyrie epileptische insulden kunnen optreden en dat coma of zelfs overlijden beschreven zijn. Voor het al dan niet neurotoxisch zijn is zilver mogelijk een cofactor van belang. Bij bestudering van de literatuur blijkt dat metaalionen (kationen) in combinatie met zuurstofradicalen (ontsteking) schade te kunnen berokke-

nen aan zenuwweefsel. Een slechte innervatie heeft een nadelig invloed op de wondgenezing en kan littekenhypertrofie bevorderen. Hierbij spelen factoren als Substance P, een neuro-inflammatoire mediator in perifeer zenuwweefsel in de huid en Neutraal Endopeptidase, een celmembraan gebonden metallopeptidase, een rol. Door ontsteking en activering van de complement cascade wordt het Membrane Attack Complex (MAC) gevormd. Door MAC degenereren zenuwschedes en krijgt zilver de kans om zich aan het axon te binden. Hierdoor kan de innervatie van het wondbed nadelig wordt beïnvloed. Bekend is dat metaalionen in combinatie met reactieve zuurstofverbindingen (ROS) een rol spelen bij het ontstaan van tal van neurodegeneratieve processen, zowel op centraal (Alzheimer, Parkinson) als perifeer niveau. Katheters, die met zilver zijn gecoat om infecteren tegen te gaan, blijken bij intracraniale toediening neurodegeneratie te kunnen induceren. Van de affiniteit van zenuwweefsel voor zilver is in vroeger tijden door pathologen dankbaar gebruik gemaakt om zenuwweefsel zichtbaar

te maken. Het verdient daarom aanbeveling terughoudend te zijn met toedienen van zilver bij chronische wonden zoals het ulcus cruris en diabetische ulcera. Deze huiddefecten worden over het algemeen gekenmerkt door een overmaat aan ontsteking. Down-regulatie van de ontstekingsactiviteit bevordert over het algemeen de genezingtendens van deze ulcera. Toedienen van zilver op een wondbed met een overmaat aan ontsteking kan de innervatie compromitteren. Depositie van nanocrystalline zilver rond vaten en zenuwen is in dit opzicht ongewenst.

WEL OF GEEN ZILVER?

Bij de keuze van een wondverband is de vraag of dit al dan niet zilver dient te bevatten niet gemakkelijk te beantwoorden. Vast staat dat zilver een effectief antimicrobieel middel is, waarmee snelle decontaminatie van het gekoloniseerde wondoppervlak kan worden bereikt. Zilver maakt het wondbed echter nimmer steriel. Bacteriën passen zich gemakkelijk en snel aan de veranderde omstandigheden aan en er is sprake van uitselectie. De aanpak van een bacterieel probleem is vaak dan ook

Optimale adaptatie en comformeren aan het wondoppervlak van Hydrofiber® verband



- **Geen dode ruimte:**
Geen pocketvorming tussen het wondbed en Hydrofiber® verband
- **Acute wonden:**
Het Hydrofiber® verband verplakt aan het wondbed door fibrine
- **Chronische wonden:**
Het Hydrofiber® verband verplakt NIET aan het wondbed, omdat fibrine door zuurstofradicalen wordt geïnactiveerd

meer gebaat bij met effectief mechanisch debridement, dan een antibacterieel wondverband. Opheffen van pockets, fistels en andere holtes verminderen de kans op wondinfectie. Het nauw aansluiten van het wondverband aan het wondoppervlak is in dit opzicht belangrijk. Goede adaptatie en conformeren aan de contour van het wondoppervlak van Hydrofiber vermindert de kans op het ontstaan van dode ruimtes en beperkt de kans op bacteriële kolonisatie en biofilmvorming (Dia3).

Hydrofiber met zilver verdient de voorkeur bij (kritische) gekoloniseerde wonden waar snelle decontaminatie is gewenst. Met behulp van Hydrofiber kan het wondbed worden "geseald". Bij acute wonden betekent "sealen" verplakken middels fibrine. Het verband kan niet en hoeft ook niet te worden verwijderd. Bij chronische wonden, waar bij fibrine door overproductie aan zuurstofradicalen wordt geïnactiveerd (gecrosslinked), is sprake van optimale adaptatie zonder adherentie. Hydrofiber kan daardoor bij chronische wonden te allen tijde worden verwijderd, maar mag zeker langere tijd in situ blijven, vanwege de aantrekkelijke fysiologische interactie met de biologische processen in het wondbed.

CONCLUSIE

Voor zilver is een duidelijke plaats weggelegd bij de antibacteriële behandeling van wonden. Een enkele waarschuwing is hierbij op zijn plaats. Ondanks het feit dat zilver al sinds jaar en dag zonder directe bijwerkingen wordt gebruikt, is in gebieden met (veel) ontstekingsactiviteit neurotoxiteit mogelijk. Een goede innervatie is noodzakelijk voor een zo ongestoord mogelijk verloop van de wondgenezing. Men dient bij het gebruik van zilver in de wondgenezing zich hiervan bewust te zijn. Een optimaler gebruik van een goedwerkend antimicrobieel middel als zilver verdient gelijksoortig restrictief beleid zoals bij antibiotica tegenwoordig ook meer en meer het geval is.

***(Hans Hoekstra, arts-onderzoeker, hoofd research stichting Brandwonden Research Instituut (BRI), Beverwijk p/a Postbus 75625, 1070 AP Amsterdam E: <hoekarts.nl@worldonline.nl>**

LITERATUUR

1. Protein aggregation, metals and oxidative stress in neurodegenerative disease. Tabner BJ, El-Agnaf OMA, German MJ, Fullwood NJ, Allsop D. *Biochemical Society Transactions*. 2005; 33 (5): 1082-6.
2. The Membrane Attack Complex of the Complement System is Essential for Rapid Wallerian Degeneration. Ramaglia V, King RHM, Nourallah M, Wolterman R, de Jonge R, Ramkema M, Vigar MA, van der Wetering A, Morgan BP, Trosst D, Baas F. , J. of *Neuroscience*. 2007; 27(29): 7663-72.
3. Comment on: Increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern? Bayston R, Mills A, Howdle SM, Ashraf W. *The J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60(2): 447-448.
4. A histological comparison of acute inflammatory responses with a hydrofibre or tulle gauze dressing. Hoekstra MJ, Hermans MHE, Richters CD, Dutrieux RP. *Journal of Wound Care*, 2002; 3: 113 – 117.
5. Effects of a Hydrofiber Dressing on Inflammatory Cells in Rat Partial-Thickness Wounds. Richters CD, du Pont JS, Mayen I, Kamperdijk EWA, Dutrieu RP, Kreis RW, Hoekstra MJ. *Wounds*, 2004; 16(2): 63-70.
6. The effect of honey compared to conventional treatment on healing of radiotherapy-induced skin toxicity in breast cancer patients. Moolenaar M, Poorter RL, van der Toorn PPG, Lenderink AW, Poortmans Ph, Egberts ACG. *Acta Oncologica*, 2006; 45: 623-624
7. Healing of an MRSA-colonized hydroxyurea-induced leg ulcer with honey . Natarajan S, Williamsin D, Grey J, Harding KG, Cooper RA. *J. Derm. Treatm.*, 2001; 12: 33-36.
8. Free radical production and quenching in honeys with wound healing potential . Henriques A, Jackson S, Cooper R, Burton N. J. *Antimicrob. Chemother.* 2006; 58: 773-777