

DE ROL VAN ZILVERSULFADIAZINE BIJ DE BEHANDELING VAN BRANDWONDEN VANUIT HISTORISCH PERSPECTIEF

H.J. Klasen*

De werking van zilversulfadiazine werd intensief onderzocht. Omdat zilversulfadiazine bij patiënten met brandwonden groter dan 50% van het lichaamsoppervlak onvoldoende bescherming bood om de groei van Gramnegatieve bacteriën te voorkomen of te remmen, introduceerde Monafe het combinatiepreparaat zilversulfadiazine en ceriumnitraat.

Alhoewel op verschillende wijzen is gepoogd effectievere zilververbindingen te ontwikkelen, wordt tot op heden zilversulfadiazine nog het meest gebruikt (Fakhry et al, 1995).

ZILVERSULFADIAZINE

Ongeveer in dezelfde tijd als zilvernitraatoplossing, vond ook de introductie plaats van Sulfamylon, Mafenide of Marfenil. (p-aminomethylbenzene sulfonamide hydrochloride). Dat vanaf 1940 in Duitsland werd toegepast als lokale behandeling van oorlogswonden (Lindberg et al, 1965; Moncrief et al 1966). Het werd gebruikt voor brandwonden in een 10% concentratie in een wateroplosbare basis. In korte tijd kregen zilvernitraat 0,5% oplossing en Sulfamylon een vooraanstaande plaats in de behandeling van Brandwonden (Artz, 1966). Niet lang daarna werd weer een zilverpreparaat, het zilversulfadiazine (Alimemazine®, Silvadene®), geïntroduceerd door Fox (1967), fig.1.

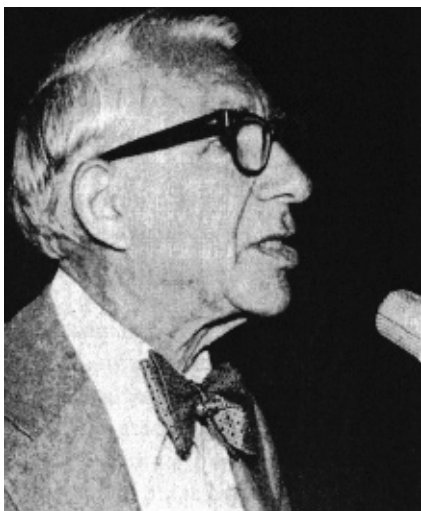


Fig.1 – C.L. Fox introduced silver sulphadiazine in the treatment of burn patients. Silver sulphadiazine still remains the most widely used substance of this type.

Zilversulfadiazine was samengesteld uit zilvernitraat en natrium, sulfadiazine. Het zilversulfadiazine werd verkregen door substitutie van een

waterstofatoom door een zilverstofatoom in het sulfadiazine molecuul. Gehoopt werd daardoor de oligodynamische werking van zilver te kunnen combineren met de antibacteriële werking van sulfadiazine (Fox et al 1969). In vitro waren allebei sulfacombinaties met zilver getoetst, maar zilversulfadiazine leek het meest effectief. (Stanford, 1969). Een mogelijke verklaring voor deze effectieve werking zou zijn de relatief sterke verbinding van zilversulfadiazine aan DNA. De verbinding is anders dan die met zilvernitraat of andere zilverzouten (Fox en Stanford, 1971). Het zilversulfadiazine werd aanvankelijk in een zalf geïncorporeerd, later in een hydrofiele crème die één m/m zilversulfadiazine bevatte. In de eerste publicatie over zilversulfadiazine werden de resultaten van experimenteel onderzoek gepresenteerd; muisen met brandwonden, die waren gecontamineerd met pseudomonas aeruginosa. Bij deze onderzoeken werden de oude en nieuwe bacteriële middelen met elkaar vergeleken: 0,5% zilvernitraat oplossing, 10% mafenide acetaat, en zilversulfadiazine dat 30 mmol zilversulfadiazine per kg water-oplosbare zalfbasis bevatte. De pseudomonasstammen verdwenen onder invloed van zilversulfadiazine. Niet alleen werd de mortaliteit gunstig beïnvloed in de met zilversulfadiazine behandelende groep, maar ook de beschadiging van huid en spieren was geringer (Fox 1968). Bij ander dierexperimenteel onderzoek (ratten, 20% BSA full thickness burns) waarbij de inoculatie van de wonden plaatsvond met pseudomonas aeruginosa en waarbij het effect van allerlei topicale middelen werd getoetst, bleek dat mafenide acetaat en zilversulfadiazine, mits

eenmaal per acht uur aangebracht, het gunstige effect op de mortaliteit had (Skornik). Bij mafenide acetaat behandeling trad een lagere incidentie op van bacteriën invasie in de spieren dan bij zilversulfadiazine (Snelling).

Het zilversulfadiazine werkt volgens Fox niet als een antibacterieel middel, maar vertoont wel een specifiek synergetische werking in combinatie met “subinhibitory” concentraties zilver. De effectiviteit zou berusten op de langzame, continue reactie met serum en andere NaCl bevattende lichaamsvloeistoffen, waardoor een langzame, aanhoudende productie van zilverionen in de wond ontstaat. Onder die omstandigheden zou een relatief geringe hoeveelheid sulfadiazine wel actief zijn (Fox en Modak).

Bij in vitro onderzoek bleek ook de crème/zalf basis van belang voor het vrijkomen van zilversulfadiazine en de antimicrobiële activiteit. Een 15% paraffine crème had het grootste vermogen tot vrijmaken van antimicrobiële activiteit, groter dan de commercieel beschikbare crème. De antibacteriële activiteit verliep parallel met de ‘release’ (Van Saene).

Met radioactief zilversulfadiazine werd bij proefdieren onderzocht of zilver werd geresorbeerd. Zilver kon alleen worden aangetoond in de huid en niet in het bloed of andere organen. Bij elektronenmicroscopisch onderzoek van biopten uit brandwonden en geëpithaliseerde gebieden rond de wonden bij twee patiënten die gedurende 21 dagen met zilversulfadiazine waren behandeld, werd bij één patiënt zilverneerslag gevonden in het cytoplasma van epidermiscellen en de zweetklieren. Zeer weinig zilverdeeltjes van zilversulfa-

diazine kwamen via de wond in het lichaam (Akahane en Tsukada, 1981). In een ander onderzoek naar de resorptie van zilver werden bij patiënten met brandwonden de serumspiegels van zilver bepaald en de uitscheiding van zilver in de urine. Er bleek een relatie te bestaan tussen de grootte van de brandwonden (dus de hoeveelheid gebruikte crème) en de uitscheiding van zilver. Bij brandwonden groter dan 60% van het lichaamsoppervlak was de gemiddelde uitscheiding twee weken postburn 1100 mg/24 uur. De verhoogde uitscheiding bleef tijdens het gehele ziekenhuisverblijf bestaan. In het serum was de zilverspiegel ook verhoogd. Er bestond geen statisch significante relatie tussen de grootte van de brandwond en de hoogte van de zilverspiegel (Boosalis et al, 1987). In een proefdieronderzoek was deze verhoogde zilverconcentratie al eerder aangetoond (Robb en Nathan, 1981) zonder aanleiding te geven tot nierfunctiestoornissen of crystallurie (Fox, 1969). Bij een in vitro onderzoek naar het absorptievermogen van zilversulfadiazine in fysiologische media werden de interacties van zilversulfadiazine en zilverchloride onderzocht bij direct contact met serum. Het bleek dat de dissociatie van zilverbindingen sterk werd bevorderd door biologische vloeistoffen die chloriden, peptiden en eiwitten bevatten. Serumproteïnen konden de zilveroplosbaarheid 300-voudig versterken in vergelijking met chloridecomplexen en 3.105-voudig bij vrije zilverionen. Theoretisch dient men bij toepassing van zilversulfadiazine bij uitgebreide brandwonden dan ook rekening te houden met de toxiciteit van zilver (Tsipouras, Rix en Brady, 1995). Ongeveer tien procent van de sulfadiazine die op de brandwond was aangebracht, zou via de nieren worden uitgescheiden (Grossman, 1970). Men was in de begintijd van de toepassing van zilversulfadiazine nogal bevreesd voor het optreden van sensibilisatie door sulfadiazine. In een groep van 700 patiënten werd evenwel geen sensibilisatie vastgesteld (Grossman, 1970). Tijdens de behandeling met zilversulfadiazine wordt zo nu en dan tijdelijke leukopenie vastgesteld (Jarett et al, 1978; Valente en Axelrod 1978; Smith-Choban en Marshall, 1987; Fuller en Engler, 1988).

De leukopenie begint meestal twee tot drie dagen na de start van de behandeling en verdwijnt bij het continueren daarvan spontaan. Complicaties van het continueren van de zilversulfadiazinebehandeling, ondanks leukopenie, zijn niet beschreven (Fuller en Engler, 1988). Bij een onderzoek waarbij zilversulfadiazine op chirurgische wonden werd aangebracht, werd bij de proefdieren een daling van de leukocyten in het perifere bloed van 50% gevonden. Na een dag bedroeg het totale aantal granulocyten 10% van de controlewaarden. De daling ging gepaard met vermindering van het aantal beenmergcellen. Op gekweekte beenmergcellen had zilversulfadiazine cytotoxisch effect. Gamellie et al (1993) concludeerden op grond van hun onderzoek dat zilversulfadiazine verandering van het myeloïde compartiment veroorzaakte en zij veronderstelden dat de tijdelijke leukopenie bij patiënten met brandwonden die waren behandeld met zilversulfadiazine, mogelijk daarvan het gevolg van zou kunnen zijn. Het aanbrengen van de zilversulfadiazine zelf op de brandwonden zelf bleek niet pijnlijk. Aanvankelijk werden de ingezalfde brandwonden verder open behandeld, of bedekt met fijn gaas en een verband. De verbanden bleken niet aan de brandwonden te plakken of adherent te worden (Fox, 1968; Fox et al, 1969). Wel ontstond een gelig, visceus, op etter gelijkend exsudaat dat voornamelijk bleek te bestaan uit niet oplosbare zalfdelen (amorf materiaal) en enige leukocyten (Fox et al, 1969). De adviezen over de frequentie van het aanbrengen van zilversulfadiazine crème op de wond variëren van eenmaal per 24-48 uur (Monafo en West, 1990) tot 3 maal per dag als er geen verband wordt gebruikt (Ollstein en McDonald), 1980). Er zijn evenwel geen resultaten van gecontroleerde studies gepubliceerd waarbij vaker dan éénmaal per dag de crème werd aangebracht (Hoffman, 1984).

Ook andere auteurs dan die van de groep van Fox onderschreven, op basis van vergelijkend onderzoek bij patiënten, het gunstige effect van zilversulfadiazine. Hummel et al (1970) vergeleken AgNO₃-oplossing, sulfamylon, gentamicine en zilversulfadiazine. Sepsis

trad het minst frequent op in de met sulfamylon en zilversulfadiazine behandelde patiëntengroep, evenals de frequentie van positieve pseudomonaskweken. In een overzichtsartikel waarbij aan de hand van gegevens van 21.000 patiënten met verse brandwonden, afkomstig van het National Burn Information Exchange (U.S.A.) een aantal variabelen werd onderzocht, o.a. de soort locale behandeling – zilvernitraat, sulfamylon, zilversulfadiazine – kon geen verschil in mortaliteit worden aangetoond bij vergelijking van de drie middelen (Feller et al, 1976). Bij een gedeeltelijk prospectief onderzoek werden de resultaten van sulfamylon (n=175) en zilversulfadiazine met chloorhexidine (n=314) vergeleken met een historische groep, (n=175) waarbij verschillende behandelingsmethoden (o.a. exposure) waren toegepast. De met zilversulfadiazine behandelde patiënten toonden in vergelijking met de controlegroep een significant gunstig verschil in infectiepreventie en mortaliteit. De sepsisfrequentie verschilde niet. Er werden significant minder vaak *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Proteus*, *E. coli* en *Candida albicans* gekweekt. Bij zilversulfadiazinebehandeling werd minder frequent *Candida* gekweekt dan bij sulfamylon behandeling. *E. coli* werd bij beide middelen even frequent gekweekt. Bij beide middelen trad vaker infectie op van de bovenste luchtwegen dan in de historische groep (Pegg et al, 1979). In een Engels onderzoek werd geconcludeerd dat zilversulfadiazine een veelbelovend middel was, omdat zilversulfadiazine actief werkzaam was tegen *Pseudomonas* en er in een periode van vier jaar zelden resistentie optrad tegen gram negatieven (Lowbury et al, 1971). Later werd wel resistentie van *Pseudomonas*-stammen vastgesteld (Heggens en Robson, 1978; Modak en Fox, 1981). Aangenomen werd dat de resistentie een plasmide gerelateerde oorzaak had (Heggens en Robson, 1978). Bij niet-levensbedreigende brandwonden was de effectiviteit van zilversulfadiazine groter (geen bacteriegroei en/of stafylokokkeninfectie) als het dagelijks werd aangebracht in plaats van iedere twee of vier dagen zoals in het begin was geadviseerd (Lowbury et al, 1971). In een Canadees onderzoek

(Snelling et al, 1978) werd zilverulfadiazine (N=38) vergeleken met gentamycine (N=33). 37% van de wonden die werden behandeld met zilverulfadiazine werd gekoloniseerd met *Pseudomonas* en bij 30% van de met gentamycine behandelde patiënten trad kolonisatie op met deze bacterie. Bij 55% respectievelijk 21% trad kolonisatie op met *St. Aureus* en bij 11% respectievelijk 58% kolonisatie met *Candida*. Resistentie tegen gentamycine trad in een hoog percentage op in de met gentamycine behandelde groep. De resistentie tegen AgSD werd niet onderzocht.

Omdat zilverulfadiazinebehandeling niet gepaard ging met infectie en het dode weefsel daardoor traag losliet, ontstond vooral in de beginjaren de neiging de conservatieve behandeling voort te zetten, ook langer dan drie weken, waardoor genezing plaatsvond met een hypertrofisch of atrofisch litteken (Dickinson, 1973). Naast de mogelijkheid dat afstoting van dood weefsel bij 'partial thickness burns' wordt vertraagd omdat zilverulfadiazine de kolonisatie van micro-organismen vertraagd of voorkomt (Sawhney et al, 1989), zou zilverulfadiazine zelf ook de wondgenezing kunnen vertragen. In een prospectief onderzoek bij patiënten met 'partial thickness burns' (met biopsie bevestigd) werd zilverulfadiazine behandeling vergeleken met tulle gras (Stern, 1989). Genezing bij zilverulfadiazine duurde statistisch significant langer dan bij tulle gras. Hetzelfde onderzoek, uitgevoerd bij donorplaatsen van grafts, toonde geen verschil in genezingsduur, waaruit Stern concludeerde dat zilverulfadiazine de epithelialisatie niet beïnvloedt.

ZILVERULFADIAZINE EN CERIUMNITRAAT

Omdat zilverulfadiazine bij patiënten met brandwonden groter dan 50% van het lichaamsoppervlak onvoldoende bescherming bood om de groei van Gramnegatieve bacteriën te voorkomen of te remmen, introduceerden Monafe et al (1976) een combinatiepreparaat van ceriumnitraat en zilverulfadiazine (cerium is een zeldzaam metaal, in potentie antibacterieel werkend), omdat beide stoffen een synergisch effect op elkaar zouden hebben. Hoewel Rosenkranz (1978) in vitro dit synergetisch effect ook aan-

toonde, kwamen anderen juist tot een tegengestelde conclusie. Zij vonden dat de toevoeging van ceriumnitraat aan zilverulfadiazine bij in vitro proeven tot minder gunstige effecten leidde dan zilverulfadiazine alleen. Saffer et al (1981) onderzochten zowel in vitro als in vivo de antimicrobiële werking van zilverulfadiazine en ceriumnitraat op *Pseudomonas aeruginosa*. In vitro was de activiteit van zilverulfadiazine significant groter dan ceriumnitraat.

"Synergism between silver sulfadiazine and cerium was observed in water or saline solution suspensions, but not in broth. In vivo, cerium offered no benefit in reducing infection in contaminated wounds. Silver sulfadiazine resulted in a significant decrease in wound infection and in the level of viable bacteria. The addition of cerium nitrate to silver sulfadiazine in aqueous solution reduced the therapeutic effect of silver sulfadiazine".

Een onderzoek waarbij ceriumnitraat – zilverulfadiazine werd vergeleken met zilverulfadiazine in een groep van 60 volwassenen patiënten met tenminste 10% brandwonden, toonde geen verschil in mortaliteit, geen verschil in het aantal patiënten dat ten gevolge van sepsis overleed en geen verschil in soort en kwantiteit van de micro-organismen die de brandwonden koloniseerden (Munster et al, 1980). Door anderen werd er opgewezen dat ceriumnitraat een gunstig effect had op de suppressie van de 'cell-mediated' immuniteit, die bij ernstige brandwonden optreedt (Peterson et al, 1985). Door de toevoeging van ceriumnitraat aan zilverulfadiazine blijft de korst van de brandwonden steviger, waardoor gedurende een langere periode laagsgewijze excisie kan worden verricht.

Boecks et al (1985) zagen bij de behandeling van 'deep dermal' en 'full thickness' brandwonden met ceriumnitraat/zilverulfadiazine, neerslag van een dunne laag calciumzouten, die mogelijk een barrière vormt tegen bacteriële contaminatie. Het cerium zou het inorganische pyrophosphatase kunnen binden waardoor neerslag van calciumzouten in de vorm van carbonaten en fosfaten mogelijk wordt.

*Prof. De. H.J. Klases, Beaune Frankrijk.



OVER DE AUTEUR

Na zijn studie medicijnen, militaire dienst en opleiding tot chirurg, werd Henk Klases (geboren in 1939) stafid van de vakgroep Chirurgie (trauma divisie) van het opleidingsziekenhuis van de Universiteit van Groningen.

Al snel werd hij betrokken bij het opzetten van een brandwondencentrum in het nieuw te bouwen Rooms-katholieke ziekenhuis (nu het Martini Ziekenhuis) in Groningen en werkte daar als coördinator vanaf de opening van het brandwondencentrum in 1979 tot 1991. Van 1987 tot zijn pensionering (2000) was hij professor in de pathofysiologie van brandwonden. Zijn publicaties concentreerden zich hoofdzakelijk op traumachirurgie, brandwonden en de medische geschiedenis. Zijn proefschrift (1981) was getiteld *The History of free skin grafting*. Klases is bestuurslid van de Nederlandse brandwondenstichting en president van de wetenschappelijke adviesraad van deze vooraanstaande Europese organisatie op het gebied van onderzoek, revalidatie en preventie van brandwonden.

History of Burns (Erasmus Publishing ISBN 90 5235 168 6) 2004.

Dit artikel is een aanpassing van het artikel The use of silver in the treatment of burns uit het boek History of Burns (Erasmus Publishing ISBN 90 5235 168 6) 2004, 483-518.

Met dank aan André van Es, brandwondverpleegkundige Brandwondencentrum Maastad Ziekenhuis Rotterdam, lid WCS brandwondencommissie.

Literatuurlijst bekend bij de redactie.