

# OVERWEGINGEN BIJ HET GEBRUIK VAN MIDDELEN EN MATERIALEN VOOR DE BEHANDELING VAN ACUTE EN CHRONISCHE WONDEN

H. Hoekstra\*

Tot ver in de jaren vijftig werd het openlaten van wonden beschouwd als een effectieve methode om bacteriële infecties te voorkomen. Drogen aan de lucht of geforceerd drogen door föhnen waren bekende behandelmethoden. Daarnaast werden ook stoffen gebruikt, die een etsende werking hebben op granulatieweefsel, zoals zilvernitraat. Een stof met een crosslinkende werking op nog resterende dermis, zoals tannine, behoorde zelfs enige tijd tot één van de meest gebruikte middelen bij brandwonden. Een wondkorst kan het wondbed slechts gedurende een beperkte tijd beschermen tegen bacteriële infecties. De korst moet na kortere of langere tijd worden verwijderd, omdat het weefsel onder de korst kan gaan vervloeien. Dit is meestal het gevolg van of leidt tot infecteren van de wond. Met de komst in de veertiger jaren van penicilline en sulfa is de lokale anti-bacteriële therapie duidelijk in een stroomversnelling gekomen en heeft geleid tot de ontwikkeling van een aantal nieuwe middelen in de jaren daarna. Het drogen, coaguleren en looien van wonden raakte hierdoor steeds meer naar de achtergrond. Pas met de introductie van de moderne wondbedekkingsmaterialen in de zeventiger jaren en mede dankzij het toegenomen inzicht in de wondgenezing is de aandacht tegenwoordig niet uitsluitend meer gericht op de anti-bacteriële therapie. Door het beter beheersbaar zijn van wondinfecties kan in toenemende mate aandacht worden besteed aan middelen, die ook de kwaliteit van de genezing kunnen verbeteren. Op de werking van een aantal anti-bacteriële middelen en moderne wondbedekkingsmaterialen zal nader worden ingegaan. (1) (2) (3) (4)

## NATRIUMHYPOCHLORIDE (NAOCL; EUSOL)

Natriumhypochloride wordt nog veelvuldig gebruikt. De anti-bacteriële werking ervan is groter en de toxiciteit minder dan van bekende middelen als povidone-jodium, azijnzuur en waterstofperoxide. In concentraties van zowel 1% als 0.5% is povidone-jodium bactericide, maar toxisch voor fibroblasten. Azijnzuur is in een concentratie van 0.25% toxisch voor fibroblasten en is in deze concentratie in het geheel niet bactericide. Waterstofperoxide is

in concentraties van zowel 3% als 0.3% toxisch voor fibroblasten; een bactericide werking kan alleen aan de 3% oplossing worden toegekend. Natriumhypochloriet is bactericide in een concentratie van 0.025% en niet toxisch voor fibroblasten, mits het middel adequaat wordt gebufferd. Gebufferde NaOCl is gedurende 24 uur werkzaam en zou de wondgenezing niet verstoren. Een bekende formulering van natriumhypochloride is Eusol. Van Eusol is bekend, dat het de bloedvaatjes in granulatieweefsel kan vernietigen, waardoor een aanzienlijke vertraging van de wondgenezing kan optreden. Het aantal granulocyten in het wondbed neemt weliswaar toe als uiting van een sterkere ontstekingsactiviteit in het wondbed, maar het vermogen tot migreren van de leucocyten neemt af, waardoor de kans op wondinfectie weer toeneemt. Eusol moet dan

ook met de nodige reserve worden gebruikt. Indien toch voor Eusol wordt gekozen, moet het gebruik ervan zeker niet te langdurig zijn. (5)

## CHLOORHEXIDINE EN CETRIMIDE (SAVLON™)

Zowel in vivo als in weefselkweek is chloorhexidine aanzienlijk minder toxisch dan natriumhypochloride. Chloorhexinedigluconaat is één van de meest gebruikte middelen. Chloorhexidine is in de vorm van Savlon™ beschikbaar en dient 1:100 te worden verdund om te kunnen worden toegepast in wonden. Het is echter de vraag of het spoelen van wonden niet net zo goed kan gebeuren met een isotonische zoutoplossing. Omdat Savlon™ detergentia (oppervlaktespanningsverlagers) bevat, is het middel cytotoxisch en ongeschikt voor routinematig gebruik in de wond. (6)

## WATERSTOFPEROXIDE (H2O2)

Waterstofperoxide is onvoldoende anti-bacterieel werkzaam, doordat het in vivo snel wordt afgebroken door het in alle weefsels aanwezige enzym catalase. Waterstofperoxide wordt in een concentratie van 6% toegepast om wonden mechanisch te reinigen. Waterstofperoxide is ook





deels verantwoordelijk voor de anti-bacteriële werking van honing. Bij verdunning van honing door wond-exsudaat komt waterstofperoxide geleidelijk en in kleine hoeveelheden vrij. Hiermee wordt het bezwaar de te snelle inactivering van H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ondervangen. (7)

#### ZILVERNITRAAT (AgNO<sub>3</sub>)

In het verleden werd zilvernitraat toegepast in diverse concentraties, waarvan 10% het meest gebruikt is. In deze concentratie heeft het middel een etsende werking en is aanzienlijk minder anti-bacterieel werkzaam dan de 0.5% concentratie. Dit kan worden verklaard door de negatieve invloed op de natuurlijk afweer in het wondbed. Sinds 1965 wordt daarom uitsluitend gebruikt gemaakt van een 0.5% oplossing. Een 0.5% is de laagste concentratie met een anti-bacteriële werking. Zilvernitraat 0.5% is met name bekend in de toepassing bij brandwonden, zonder duidelijke nadelen voor de wondgenezing. Het middel wordt echter niet gewaardeerd door de hinderlijke, niet te verwijderen, bruin-zwarte vlekken op de huid, het beddegoed, meubilair en vloeren. Lange tijd is daarom in het Beverwijkse Brandwondencentrum gebruik gemaakt van bruine lakens, om alle vlekken zo goed mogelijk te maskeren! (8)

#### MAFENIDE ACETAAT (SULPHAMYLON®)

Sulphamylon wordt sinds de ontwikkeling ervan in Duitsland in de veertiger jaren bijna uitsluitend voor de behandeling van brandwonden gebruikt. Het wordt veelal toegepast in combinatie met zilvernitraat. Mafenide wordt met name gewaardeerd vanwege het penetrerend vermogen in dood weefsel, maar minder door de pijnlijkheid ervan, vooral bij toepassing van de 10% concentratie. Ook veroorzaakt het middel een metabole acidose, die in combinatie met de metabole acidose ten gevolge van sepsis dodelijk kan zijn. Mafenide wordt in Europa nauwelijks toegepast, mede door het enige tijd later geïntroduceerde zilver sulphadiazine 1% crème (SSD). SSD, verwerkt in een hydrophiele crème, kent beduidend minder nadelen dan

zilvernitraat en sulphamylon tezamen. (9)

#### ZILVER SULPHADIAZINE (FLAMMAZINE®)

Zilver sulphadiazine is een zeer slecht oplosbare verbinding. In een concentratie van 1% komt ongeveer evenveel zilver beschikbaar als bij gebruik van een zilvernitraat 0.5% oplossing. Het beschikbaar komen van zilver sulphadiazine vanuit de crème basis is mede bepalend voor de effectiviteit van het middel als lokaal therapeuticum. Alhoewel de crème basis van zilver sulphadiazine 20% paraffine bevat, blijkt zilver sulphadiazine vanuit een basis met uitsluitend 15% paraffine beter beschikbaar te komen. Het resultaat van de beheersing van de bacteriële contaminatie en infectie komt o.a. tot uiting in het behouden blijven van epitheliale elementen, die bij wondinfectie gemakkelijk verloren gaan. Het werkingsmechanisme van zilver sulphadiazine berust op een interactie met DNA. Omdat cellen van zoogdieren tot 800 keer meer DNA bevatten dan bacteriën, is de eventuele negatieve invloed op de proliferatie van het epitheel verwaarloosbaar. Onderzoek met zink sulphadiazine heeft echter uitgewezen, dat wonden hiermee sneller genezen dan met zilver sulphadiazine. Er is dus wel degelijk sprake van een negatief effect van zilver sulphadiazine op de epithelialisatie. Uit het door het Brandwonden Research Instituut verricht dierexperimenteel onderzoek is gebleken, dat zilver sulphadiazine inderdaad een negatief effect kan hebben op de epithelialisatie. Bij landurige behandeling raken de resterende haarfollikels in het wondbed ermee verzadigd. Hierdoor kan follikeldood optreden. De dode haarfollikels blijven in de genezen wond achter en geven aanleiding tot een langdurige chronische ontstekingsreactie. Ook op het niveau van de diep dermale vaatplexus lijkt stapeling van SSD mogelijk, doordat de passage van zilver naar de bloedbaan wordt belemmerd. (10)

#### OCCLUSIEVE THERAPIE

Als het risico van wondinfectie beperkt is, is de behandeling met

anti-bacteriële middelen niet persé noodzakelijk. Het is dan zelfs beter om voor een occlusieve therapie te kiezen. Occlusie heeft een gunstige invloed op het genezingsproces door de modulatie van het ontstekingsreactie. Bij overmatig ontstoken wonden leidt afdekking tot een rustiger beloop van de wondgenezing. Bij inactieve wonden wordt de vaatnieuwvorming duidelijk gestimuleerd. Occlusie veroorzaakt een zuur wondmilieu, waardoor de O<sub>2</sub> utilisatie gemakkelijker plaats. Door een toename van het vochtgehalte lost necrose gemakkelijker op. De vochtige wondbehandeling heeft met de introductie van de folieverbanden en hydrocolloïden een grote vlucht genomen. Tegenwoordig kan o.a. worden gekozen uit de occluderende wondfolies en hydrocolloïden, maar ook de niet occlusieve hydrogelen en alginaten kunnen de vochtbalans gunstig beïnvloeden. De verschillende produkten hebben allen een eigen plaats bij de behandeling gekregen. Op een tweetal representanten, één van de occlusieve en één van de non-occlusieve vochtige therapie, hydrocolloïden (DuoDERM®) en Hydrofibers™ (Aquacel®), zal wat uitgebreider worden ingegaan. (11)

#### HYDROCOLLOÏDEN (DUODERM®)

Hydrocolloïden ontleen hun werkzaamheid aan de volledig occlusieve of semi-occlusieve toplaag van polyurethaan. Door de occlusieve toplaag wordt de verdamping van wondvocht geblokkeerd. Het 'overtollige' wondvocht wordt door de hydrocolloïde massa gebonden. Hierdoor 'verzuipt' de wond niet. De ontstekingsreactie wordt gunstig beïnvloed. De wond doet minder pijn. Het wondgenezingsproces kan echter ook nadelig worden beïnvloed wanneer alle hydrocolloïd is vervloeid of verbruikt, waardoor er geen 'intiem' contact meer bestaat tussen het hydrocolloïd en wondbed. Het hydrocolloïd dient, voordat volledig vervloeien ervan optreedt, te worden gewisseld. Als hydrocolloïdale verbanden te lang op de wond zitten, valt soms, bij het verwijderen ervan, een onwelriekende geur waar te nemen. Het wondbed is op plaatsen waar alle hydrocolloïd verbruikt is meer ontstoken. Daarnaast kan bij



voortschrijden van de epithelialisatie onder occlusieve verbanden maceratie optreden, waardoor zowel nieuw als bestaand epitheel verloren gaat. Bij het Hydrofiber wondverband is hiervan geen sprake. (12)

#### **HYDROFIBER™ WONDVERBAND (AQUACEL®)**

Bij de wondbehandeling met Hydrofibers zijn een drietal aspecten van belang: Het onder controle brengen van de wondexsudatie, de modulatie van de ontstekingsreactie en het voorkomen van wondinfectie. Daarom zal uitgebreider worden stilgestaan bij de verschillende aspecten van de invloed van hydrofibers op de wondgenezing. (13)

#### **WONDEXSUDAAT**

Ondanks het feit, dat iedereen vertrouwd is met het fenomeen wondexsudaat, wordt hier in de praktijk nauwelijks enig onderzoek naar gedaan. Over de rol van de exsudatie van wondvocht kan nauwelijks iets zinvols worden gezegd. In de praktijk wordt een overmatige productie van exsudaat niet als normaal beschouwd. Het geheel afwezig zijn van exsudaat wordt ook niet als normaal beschouwd en kan wijzen op een onderliggend pathologisch proces. Op grond van het feit dat de samenstelling van het exsudaat een duidelijke gelijkenis vertoont met serum kan worden geconcludeerd, dat wondexsudaat een bijdrage levert aan de 'voeding' van de wond. In het histologisch beeld van de genezende of pas genezen wond zijn altijd lekende vaatjes zichtbaar. De mate van exsudatie lijkt niet of nauwelijks van belang voor het verdere beloop van de wondgenezing en is slechts een uiting van onderliggende pathologie. Het 'managen' van wondexsudaat wordt dan ook bepaald door verminderen van het ongerief, dat de patiënt ervan ondervindt. (14)

#### **BEÏNVLOEDING VAN DE EXSUDAAT-PRODUKTIE**

Bij een overmaat aan exsudaat zal over het algemeen worden gekozen voor absorberende materialen zoals calciumalginaat. Bij droge wonden ligt het gebruik van occlusieve materialen voor de hand en wordt voor

een hydrocolloïd of een hydrogel gekozen. De praktijk wijst uit, dat bij gebruik van een volledig occlusieve hydrocolloïd de produktie van wondvocht, ook bij sterk exsuderende wonden, over het algemeen niet toeneemt, maar zelfs afneemt. Een mogelijke verklaring voor de afname van de produktie van wondvocht is de toename van de druk, die wordt veroorzaakt door de ophoping van wondvocht onder de hydrocolloïd plaat. Wanneer de druk in de haarvaten van het wondbed wordt overschreden, treedt een balans op tussen exsudaatproduktie en exsudaatresorptie. Onderzoek verricht door Dr Steve Thomas van het Surgical Testing Laboratory in Bridgend, Engeland, heeft overduidelijk aangetoond, dat de mate van wondexsudatie in belangrijke mate afhankelijk is van het gebruikte wondbedekkingsmateriaal. Opvallend daarbij is, dat hoe occlusiever de wondbedekker is, des te minder wondexsudaat wordt geproduceerd! (15)

#### **HYDROFIBERS™ (AQUACEL®)**

Met geen enkel wondbedekkingsmateriaal is het tot voor kort gelukt de exsudatie van wondvocht geheel tot stilstand te brengen. Hoe beter het wondbedekkingsmateriaal aansluit op het wondbed, niet alleen in macroscopisch opzicht, maar ook op microscopisch niveau, des te sterker zal de exsudatie van wondvocht afnemen. Hierin is echter met de komst van Hydrofibers verandering in gekomen. Hydrofibers bestaan voor 100% uit vezels van carboxymethylcellulose (CMC). Toegepast bij acute wonden blijken Hydrofibers volledig adherent te worden aan het wondoppervlak. De binding tussen Hydrofibers en het wondbed komt tot stand door de in het wondexsudaat aanwezige fibrine. Hydrofibers komen niet eerder los van de wond, dan nadat het fibrinolytisch systeem in voldoende mate z'n werkzaamheid kan ontplooiën. Snijwonden, niet al te diepe tweede graads brandwonden, schaafwonden, e.d. zijn dan al volledig of nagenoeg geheel geëpithelialiseerd. De epithelialisatie kan ongehinderd plaats vinden, ondanks het volledige adherent zijn van Hydrofibers aan de wond.

#### **SEALING VAN DE WOND**

Opvallend is, dat de exsudaatproduktie na het verplakken van Hydrofibers aan de wond volledig stopt. Deze 'sealing' van het wondbed vertoont veel overeenkomst met wonden, welke door huidtransplantatie worden gesloten. Een transplantatie met huid, zowel met eigenhuid als donorhuid, leidt in de praktijk bijna altijd tot het volledig stoppen van de wondexsudaat produktie. De hoeveelheid wondexsudaat lijkt dan ook samen te hangen met de mate waarin de huid is 'verwond'. Een optimale sluiting van het wondbed leidt tot volledig stoppen van de exsudaatproduktie. Met zeer veel inspanning is dit soms te bereiken door het wondbed met hydrocolloïdale pasta's als het ware dicht te plakken, waarbij gebruik wordt gemaakt van (extreme) compressie therapie. Terecht poneert Steve Thomas dan ook de vraag in zijn artikel over 'Exudate-who needs it?', of het volledig stoppen van de produktie van exsudaat wel wenselijk is. Nu dit echter op een volledig zeer fysiologische manier kan worden bewerkstelligd, namelijk door 'sealing' van het wondbed met fibrine uit het wondexsudaat en Hydrofiber wondverband, lijkt het ideaal bereikt, zonder nadelige invloed de wondgenezing. Hydrofibers vormen daarmee het eerste synthetische wondverband met eigenschappen, welke uniek zijn voor biologisch verband (zoals donorhuid). (16)

#### **ONTSTEKINGSMODULATIE ACUTE (GRANULOCYTAIRE) ONTSTEKINGSREACTIE**

Na een verwonding reageert het organisme met een aantal complexe, onderling samenhangende, reacties, welke de ontstekingscascade wordt genoemd. Het ontstekingsproces is noodzakelijk voor het uiteindelijk herstel van de structurele en functionele integriteit van de weefsels. Kenmerkend voor het begin van de ontstekingsreactie is het doorlaatbaar worden van de bloedvaten in de nabijheid van de verwonding. Daarnaast treedt exsudatie van een aantal bestanddelen van het bloedplasma op en klonteren bloedplaat-



jes in het gebied van de beschadigde vaten samen. De stollingscascade treedt in werking; door gelijktijdige activering van het fibrinolytisch systeem wordt ongewenste stolling in het vaatstelsel voorkomen.

#### GRANULOCYTEN EN MACROPHAGEN

Door het vrijkomen van zogenaamde chemotactische stoffen worden direct na het trauma granulocyten uit de bloedbaan naar de plaats van de verwonding gelokt. Granulocyten produceren stoffen, waarmee ze elkaar onderling in hun functie kunnen beïnvloeden. Na verwonding komen in voldoende mate hydrolytische enzymen vrij, waardoor beschadigd weefsel kan worden afgebroken. In een latere fase van het ontstekingsproces migreren monocytën vanuit de bloedbaan naar het wondbed en veranderen in macrophagen. Zonder macrophagen is genezing nauwelijks denkbaar.

#### FASEN VAN DE WONDGENEZING

Onafhankelijk van het soort verwonding heeft het genezingsproces een voorspelbaar verloop. Na de acute fase volgt de proliferatie fase, waarin fibroblasten en endotheelcellen de belangrijkste spelers zijn. Zij vormen het granulatiweefsel, dat de basis is voor een nieuwe weefselmatrix, en het uiteindelijke littekenweefsel. De aanwezigheid van necrose en bacteriën als ontstekingsstimulerende factoren, leidt tot het chronisch worden van de ontstekingsreactie en tot overmatige beschadiging van gezond weefsel.

#### FUNCTIE VAN DE GRANULOCYTEN

In het wondbed klonteren bloedplaatjes samen en vormen een stolsel. Hierbij komen stoffen vrij, die de capillairen in de directe omgeving van de wond doorlaatbaar maken, granulocyten aantrekken en activeren. De granulocyten kunnen door de vaatwand heen migreren. De belangrijkste functie van de granulocyten is het onschadelijk maken van micro-organismen. De granulocyten produceren een veelheid aan enzymen, welke bijdragen aan de afbraak van beschadigd weefsel, maar kunnen ook schade berokkenen aan gezond weefsel.

#### FUNCTIE VAN DE MACROPHAGEN

Door de activatie van granulocyten komen eveneens stoffen vrij, waardoor monocytën uit de bloedbaan het wondbed kunnen infiltreren; ze transformeren in macrophagen. Als resultaat van verschillende prikkels produceren macrophagen een groot aantal stoffen, die invloed hebben op de regulatie van de ontstekingsreactie en de uiteindelijke genezing van de wond. In aanwezigheid van bacteriën worden de macrophagen geactiveerd en worden in toenemende mate zuurstofradicalen gevormd. Op deze wijze dragen ook de macrophagen bij aan de bacteriële afweer tijdens het wondgenezingsproces. Indien nauwelijks necrotisch weefsel aanwezig is en van bacteriële contaminatie of infectie geen sprake is, zullen macrophagen voornamelijk bijdragen aan het herstel van de integriteit van het weefsel, zonder schade aan intact weefsel te veroorzaken. Zonder macrophagen is herstel van de wond nauwelijks denkbaar.

#### CHRONISCHE (LYMFOCYTAIRE) ONTSTEKINGSREACTIE

Bij aanhoudende prikkeling van de wond zal de invasie van het wondbed door macrophagen voortduren. Dit leidt tot de ontwikkeling van een chronisch ontstoken wond. In chronisch ontstoken wonden blijven macrophagen veel stoffen produceren, die ook in de acute fase van de ontsteking worden vrijgemaakt. Ophoping van deze stoffen in het wondbed kan leiden tot overmatig verval van weefsel en het aantrekken van lymfocyten naar het wondbed. Lymfocyten activeren op hun beurt macrophagen, waardoor de ontstekingsreactie wordt onderhouden, die hierdoor in een vicieuze cirkel geraakt.

#### ONTSTEKINGSMODULATIE

Om de ontstekingsmodulerende werking van Hydrofibers bij acute wonden te kunnen begrijpen, is inzicht in het verloop van het ontstekingsproces noodzakelijk. Nadat het Hydrofiber verband op de wond is aangebracht, zal het acute ontstekingsinfiltraat met daarin de granulocytën door de hydrofibers van het

verband worden opgenomen.

Hydrofibers verplakken aan de wond door fibrine in het wondexsudaat. De granulocyten, die waarschijnlijk door middel van fibronectine gebonden zitten aan de opgezwollen Hydrofibers, kunnen het wondbed niet meer bereiken. De hydrolytische enzymen kunnen daardoor geen schade aanrichten aan intact weefsel. De macrophagen, die enkele dagen later het wondbed binnendringen, kunnen niet door het Hydrofiber verband worden opgenomen. De macrophagen in het wondbed worden niet door de granulocyten in het wondverband gestimuleerd. De macrophagen produceren nu bijna uitsluitend stoffen, die bijdragen aan het herstel van de weefselmatrix. Door de modulatie van de ontstekingsreactie met Hydrofibers heeft de wondgenezing een aanzienlijk rustiger verloop. De scheiding tussen cellen, die noodzakelijk is voor de verdediging tegen bacteriële infectie (granulocyten) en cellen die noodzakelijk zijn voor het herstel van de wond (macrophagen), is cruciaal voor de beïnvloeding van de kwaliteit van wondgenezing en daarmee samenhangend de vermindering van de littekenvorming. De ontstekingsmodulerende werking van Hydrofibers is in dit opzicht uniek. Het Hydrofiber wondverband is het eerste en enige synthetische wondverband, dat deze eigenschap deelt met de veel complexere biologische verbanden. (17)

#### WONDINFECTIE

##### DE ACUTE AFWEER TEGEN WONDINFECTIE

Het lichaam heeft als antwoord op een verwonding diverse systemen beschikbaar, waardoor het o.a. in staat is binnendringende bacteriën op te ruimen. Met name neutrofiële granulocyten spelen bij de vernietiging van bacteriën een belangrijke rol. Na een verwonding en de activering van het ontstekingsproces, waarvoor de bloedplaatjes verantwoordelijk zijn, worden de bloedvaten in de buurt van de wond doorlaatbaar. Er worden een aantal ontstekingsmediatoren geproduceerd, waardoor neutrofiële granulocyten het wondbed kunnen infiltreren.



Neutrofiële granulocyten vernietigen niet alleen bacteriën, maar ruimen ook beschadigd weefsel en lichaamsvreemde stoffen op. Bij de afbraak van beschadigd weefsel door de neutrofiële granulocyten komen verschillende ontstekingsmediatoren vrij, die in de bloedbaan circulerende monocytten activeren. De monocytten verlaten daarop de bloedbaan en veranderen in de wond in macrophagen. Macrophagen spelen niet alleen een rol bij het opruimen van (beschadigd) weefsel, maar zijn onmisbaar voor de opbouw van een nieuwe weefselmatrix. Wanneer de neutrofiële granulocyten en macrophagen erin slagen de oorzaak van het ontstekingsproces uit te schakelen, kan de weefselopbouw aanvangen en dooft de ontstekingsactiviteit uit. Indien echter sprake is van blijvende prikkeling ontstaat een chronisch ontstoken wond.

#### **VERDEDIGINGSMECHANISMEN TEGEN BACTERIËN**

Infectie is één van de belangrijkste oorzaken van een gestoord beloop van de wondgenezing. Bij een slechte bloedvoorziening van het weefsel neemt de kans op wondinfectie aanzienlijk toe. De primaire functie van de neutrofiële granulocyten is het vormen van een eerste verdedigingslinie tegen micro-organismen, die het lichaam via de wond kunnen binnendringen. Neutrofiële granulocyten doden bacteriën zowel intracellulair als extracellulair. Bacteriën kunnen gedood worden door een tweetal mechanismen, waarvan één geheel afhankelijk is van zuurstof en het andere volledig zonder zuurstof kan.

#### **ZUURSTOF-AFHANKELIJKE VERDEDIGINGSMECHANISMEN**

Wanneer neutrofiële granulocyten worden gestimuleerd, neemt de productie van zuurstofradicalen aanzienlijk toe. Interactie tussen twee  $O_2$ -moleculen resulteert in de oxidatie van één van de moleculen en reductie van de ander, waarbij zuurstof ( $O_2$ ) en waterstofperoxide ( $H_2O_2$ ) worden geproduceerd. Deze reactie wordt gekatalyseerd door superoxide dismutase (SOD). Inactivatie van SOD leidt tot vermindering van de afweer tegen

wondinfecties, hetgeen een duidelijk bewijs is voor de rol, die zuurstofradicalen en de vorming van  $H_2O_2$  spelen bij de afweer tegen bacteriën. Verder worden nog een aantal andere cytotoxische stoffen gevormd, zoals hydroxylradicalen ( $-OH$ ) en hypochloorzuur ( $HClO$ ). Hydroxylradicalen worden gevormd door de reactie tussen  $H_2O_2$  en  $O_2$ . Deze reactie wordt door metalen gekatalyseerd, met name door ijzer. Lactoferrine, een ijzerbindend proteïne aanwezig in de granulae van leucocyten en in speeksel, gal, melk en traanvocht, is een belangrijke bron van ijzer en bevordert de productie van hydroxylradicalen. Hydroxylradicalen zijn zeer potente oxidanten en doden niet alleen bacteriën, maar zijn ook schadelijk voor de neutrofiële granulocyten, alle andere cellen en de omringende weefselmatrix. (18)

#### **NIET VAN ZUURSTOF AFHANKELIJKE VERDEDIGINGSMECHANISMEN**

Neutrofiële granulocyten kunnen ook bacteriën doden zonder de hulp van zuurstofradicalen. Een neutrofiel granulocyt bevat verschillende eiwitten, welke zowel gram-positieve als gram-negatieve bacteriën kunnen doden. Eén van deze eiwitten wordt het 'Bactericidal Permeability Increasing protein' (BPI) genoemd. Dit eiwit wordt aangetroffen in de granulae van de leucocyt. BPI is een potent anti-bacterieel eiwit, dat uitsluitend gram-negatieve bacteriën onschadelijk maakt. Dit eiwit gaat een electrostatische binding aan met de wand van de bacterie, waaraan  $Ca^{2+}$  en  $Mg^{2+}$  worden onttrokken. De buitenste lipopolysaccharide laag van de bacteriewand wordt daardoor instabiel, waardoor de bacterie niet kan overleven. Verder worden nog een aantal kleine peptiden gevormd, die bacterie-dodend werken. Het werkingsmechanisme van deze zogenaamde defensinen is nog niet opgehelderd. Ook bevatten de granulae van de leucocyten nog verschillende andere enzymen, zoals Cathepsine G, die zowel gram-positieve als gram-negatieve bacteriën kunnen doden. De anti-bacteriële werking is echter niet gebaseerd op de enzymatische activiteit ervan. Wanneer de

enzymen namelijk door verhitting onwerkzaam worden gemaakt, behouden deze eiwitten hun bactericide eigenschappen.

#### **WEFSELSCHADE DOOR EXTRA-CELLULAIR VRIJKOMENDE ENZYMEN**

Door de stimulatie van de neutrofiële granulocyten komt de inhoud van de granulae vrij in de extracellulaire ruimte. Hierbij komen ook enzymen vrij, die het omgevende vitale weefsel kunnen aantasten. Bij de afbraak van beschadigd weefsel spelen elastase, collagenase en andere hydrolytische enzymen een rol. Maar bij het opruimen van beschadigd weefsel lopen ook nog vitale cellen en weefsels schade op. De macrophagen helpen, naast het opruimen van beschadigd weefsel en bacteriën, mee aan het herstel van de weefselmatrix. Ook macrophagen kunnen zuurstofradicalen vormen. Ze worden gestimuleerd door lymfocyten, die interleukines (IL-2) produceren. Wanneer geen sprake is van duidelijke wondinfectie, spelen lymfocyten geen rol van betekenis bij de genezing. Maar bij voortdurende prikkeling van de wond worden de lymfocyten belangrijke spelers in het onderhouden van het ontstekingsproces en versterken zelfs het proces. Lymfocyten worden op hun beurt weer geactiveerd door geactiveerde macrophagen. Eenmaal geactiveerde lymfocyten gaan cytokinen produceren. Cytokinen zijn belangrijke stoffen in de immuunafweer tegen in het wondbed aanwezige antigenen, welke o.a afkomstig zijn van bacteriën. (19)

#### **DE ROL VAN FIBRONECTINE BIJ HET OPRUIJEN VAN BACTERIËN**

Fibronectine is een glycoproteïne met een hoog molecuul gewicht en circuleert in de bloedbaan. Een tekort aan fibronectine leidt tot een duidelijke verstoring van de wondgenezing. Dankzij fibronectine kunnen macrophagen bacteriën opruimen (opsonisatie). Fibronectine speelt een rol bij de binding van cellen aan de extra-cellulaire matrix. Fibronectine hoopt zich op in de wond, waardoor elders in het lichaam een aanzienlijk tekort kan ontstaan. De afbraakproducten van



fibronectine hebben over het algemeen een nog grotere chemotactische werking en lijken beter in het wondbed te kunnen doordringen dan het intacte molecuul.

Fibronectine speelt niet alleen een rol bij de hechting van de ontstekingscellen aan de matrix, maar ook bij de hechting van epitheelcellen aan de fibrinmatrix, welke het wondoppervlak bedekt.

### DE POSITIE VAN HYDROFIBERS™ BIJ HET VOORKOMEN VAN WOND-INFECTIES

In de acute fase van de wondgenezing verplakken de Hydrofibers aan de wond door middel van fibrine. De Hydrofiber vezels zwellen op door absorptie van wondvocht. Door de sterke zwelling oriënteren de vezels zich allemaal in een verticale richting, hetgeen de oorzaak is van het fenomeen, dat 'vertical wicking' wordt genoemd. Hierbij worden wondvocht en debris op een effectieve wijze door de smalle spleten tussen de vezels van de Hydrofibers afgevoerd. Door histopathologisch onderzoek is duidelijk geworden, dat dankzij de interactie met fibrine geen (dode) ruimte tussen de Hydrofiber vezels en het wondbed is. Neutrofiële granulocyten, die als eerste het wondbed infiltreren, blijken bijna volledig door het Hydrofiber verband te worden opgenomen. Door middel van een specifieke kleurmethode (Zure Fosfatase) kan worden aangetoond, dat de neutrofiële granulocyten hun activiteit hebben behouden. Het valt daarbij op, dat de granulocyten zich voornamelijk rond de Hydrofiber vezels bevinden. Hydrofiber vezels lijken op eenzelfde wijze granulocyten aan zich te binden als de weefselmatrix. Mogelijk speelt carboxymethylcellulose (CMC) hierbij een sleutelrol. Door het aanwezig zijn van actief functionerende neutrofiële granulocyten tussen de Hydrofibers blijft de afweer tegen wondinfecties gewaarborgd, maar wordt verdere schade aan de weefselmatrix door de door granulocyten geproduceerde zuurstofradicalen beperkt of kan zelfs geheel worden voorkomen. De door polymorfonucleaire granulocyten geproduceerde enzymen kunnen het

wondbed niet bereiken door de gepolymeriseerde fibrinelaag, die zorgt voor de verplakking van de Hydrofibers. De macrophagen in het wondbed worden niet langer door de granulocyten tussen de Hydrofibers gestimuleerd en dragen daardoor bijna uitsluitend bij aan de opbouw van een nieuwe weefselmatrix en de uitgroei van het epitheel. Voor wonden van meer beperkte omvang, waarbij de algemene afweer van het lichaam tegen infecties niet is aangetast, lijkt het Hydrofiber wondverband in voldoende mate de lokale afweer te kunnen waarborgen. Door het beperken van bijkomende schade ('collateral damage'), welke neutrofiële granulocyten veroorzaken aan de nog vitale weefselmatrix, dragen de Hydrofibers op een bijzondere manier bij aan de verbetering van de kwaliteit van de wondgenezing. Met de komst van het Hydrofiber wondverband kan het (ongewenst) gebruik van lokale anti-bacteriële lokaaltherapeutica bij een veelheid van wonden verder worden teruggedrongen. (20)

### ACUTE WONDEN

De verplakking van Hydrofibers aan de wond leidt tot een aanzienlijke beperking van het verlies van wondvocht. De scheiding tussen het acute granulocytair infiltraat in Hydrofiber verband van de wat later optredende infiltratie door macrophagen in het wondbed leidt tot een duidelijke vermindering van de ontstekingsactiviteit. Hydrofibers met de daarin aanwezige actieve granulocyten vormen een effectieve barrière tegen infecteren van de wond. Het Hydrofiber wondverband ontleent deze werking mogelijk aan een interactie van fibronectine met carboxymethylcellulose. Hydrofibers vormen een uniek synthetisch wondverband, dat daadwerkelijk een bijdrage levert aan de verbetering van de kwaliteit van de genezing van acute verwondingen.

### CHRONISCHE WONDEN

Indien men een aantal laagjes Hydrofiber op een exsuderende wond legt, komt men tot de ontdekking, dat niet de Hydrofiber laag, die in direct contact is met het wondbed

het meest is verkleurd, maar het boven op de Hydrofibers gelegen verband. Dit betekent dat het Hydrofiber verband op zeer effectieve wijze alle exsudaat en debris van het wondbed af heeft getransporteerd. Bij hydrofiële gazen wordt het debris bijna altijd aangetroffen op het wondbed aan de onderzijde van het gaas. Cellulair debris stimuleert de vorming van granulatiweefsel. Bij een overmaat zal de conditie van de wond achteruitgaan. In dit opzicht absorberen alginaten wondexsudaat effectiever. Het cellulaire debris hoopt zich niet op aan het wondoppervlak, maar wordt in het materiaal opgenomen. Hydrofibers fungeren als het ware als 'doorgeefluik'. Het debris wordt getransporteerd naar het erboven gelegen verband. Het cellulaire debris heeft geen contact meer met het wondoppervlak. Voor de praktijk betekent dit, dat vochtig uitgeknepen hydrofiële gazen, die regelmatig moeten worden gewisseld, min of meer obsoleet zijn geworden. Alginaten kunnen het beste worden toegepast bij diepe wonden, waarbij de holte met granulatiweefsel moet worden opgevuld. Het produkt wordt over het algemeen eenmaal per 24 uur gewisseld. Bij produktie van veel wondexsudaat, als uiting van overmatige ontstekingsactiviteit, lijkt het Hydrofiber verband het aangewezen materiaal te zijn. Door een effectieve drainage komt het wondbed tot rust en vermindert de exsudaatproduktie. In tegenstelling tot acute wonden verplakken Hydrofibers bij chronische wonden niet aan de wond en kunnen daardoor zonder enig probleem worden gewisseld.

### CONCLUSIE

Zowel bij acute, chronische als niet genezende wonden is langdurige toepassing van anti-bacteriële lokale therapeutica ongewenst door het in meer of mindere mate toxisch zijn ervan en geringe mate van effectiviteit. Met de introductie van de vochtige wondgenezing door de komst van de occlusieve verbandmaterialen is niet alleen een goed alternatief voor de lokale chemotherapeutica beschikbaar gekomen. Ook heeft hierdoor de kwaliteit van de wond-



genezing geleidelijk aan meer aandacht gekregen. Tegenwoordig is het mogelijk ook met niet occlusieve verbanden een vochtig wondmilieu te bewerkstelligen. Met het onlangs geïntroduceerde Hydrofiber verband kan de delicate balans tussen nat en droog zelfs optimaal worden gehandhaafd. Daarnaast lijken CMC-vezels eigenschappen te bezitten, die voordien uitsluitend aan biologische materialen, zoals donorhuid, waren voorbehouden. Het Hydrofiber wondverband gaat een duidelijke interactie aan met zowel het acute als het chronische ontstekingsproces. Het wondgenezingproces krijgt daardoor een rustiger beloop, waardoor de genezing duidelijk aan kwaliteit wint.

\* Hans Hoekstra, arts, hoofd research, Stichting Brandwonden Research Instituut, Beverwijk

## LITERATUUR

- Herndon DN. Total Burn Care. Ed: WB Saunders, London, 1996. (ISBN: 7-72020-1827-9).
- Winter G. Formation of the scab and the rate of epithelialization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962; 193: 293-4.
- James JH, Watson ACH. The use of Op-Site, a vapour permeable dressing on skin graft donor sites. *Br J Plast Surg* 1975; 28: 107-10.
- Cooper R, Lawrence JC. The role of antimicrobial agents in wound care. *J Wound Care* 1996; 5: 374-80.
- Lineweaver W, McMorris S, Soucy D, Howard R. Cellular and bacterial toxicities of topical antimicrobials. *Plast Reconstr Surg* 1985; 75: 394-6.
- Lawrence JC, Cason JS, Kidson A. Evaluation of phenoxetol-chlorhexidine cream as a prophylactic agent in burns. *Lancet* 1982; 1: 1037-49.
- Rabani J, Klug D, Fridovich I. Decay of the HO<sub>2</sub>- and O<sub>2</sub>- radicals catalyzed by superoxide dismutase: A pulse radiolytic investigation. *Isr J Chem* 1972; 10: 1095-1106.
- Moyer CA, Brentano L, Gravens DL. Treatment of large burns with 0.5 percent silver nitrate solutions. *Arch Surg* 1965; 90: 812-67.
- Moncrief JA, Lindberg RB, Switzer WE, Pruitt BA Jr. The use of a topical sulfonamide in the control of burn wound sepsis. *J Trauma* 1966; 6:407.
- Fox CL Jr. Silver sulfadiazine - a new topical therapy for *Pseudomonas* in burns. *Arch Surg* 1968; 96: 184-85.
- Hoekstra MJ. De toekomst van de lokale therapie bij brandwonden. *WCS-Nieuws* 1997; 12: 46-50.
- Alvarez OM, Mertz PM, Eaglestein WH. The effect of occlusive dressings on collagen synthesis and re-epithelialization in superficial wounds. *J Surg Res* 1983; 351: 142-48.
- Hoekstra MJ. Ontwikkeling van de vochtige wondbehandeling: Van polyurethaan folie tot Hydrofiber® wondverband. *WCS-Nieuws* 1997; 2:6-10.
- Thomas S, Fe M, Humphreys J, Disley L, Waring MJ. The effect of dressings on the production of exudate from venous leg ulcers. *Wounds* 1999; 8: 145-150.
- Thomas S. Exudate-Who needs it? In: Cherry G, Harding K. Management of wound exudate; Proceedings Joint Meeting European Wound Management Association and European Tissue Repair Society; Churchill Communication Limited, London, February 1997.
- Hoekstra MJ. Over Wondexsudaat. In: *De Wondkrant*; uitgave ConvaTec-BMS; 13e jaargang nr. 1, maart 2000, 2.
- Burleson R., Eiseman B. Nature of the bond between partial-thickness skin and wound granulations. *Surgery* 1972; 72: 315-22.
- Cohen IK, Diegelmann, RF, Lindblad WJ. *Wound Healing*. Ed: WB Saunders, Philadelphia, 1992, 43-45.
- Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989; 320: 365-76.
- Hoekstra MJ. Over Ontstekingsmodulatie. In: *De Wondkrant*; uitgave ConvaTec-BMS; 13e jaargang nr. 2, juni 2000, 2-3.

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

## “BRANDWONDENZORG IS TOTALE ZORG”

THEMANUMMER WCS  
NIEUWSBRIEF

Een breed overzicht over de huidige stand van zaken van de Nederlandse Brandwondenzorg, in een speciale uitgave van de WCS Nieuwsbrief.

Deze uitgave kost slechts f 25,- per stuk (exclusief verpakkings- en verzendkosten)

en kan besteld worden via:

**DE WCS BESTELLIJN: 0252-223392.**