

# WONDGENEZING EN METAALIONEN

H. Hoekstra\*

**Metaalionen vormen een wezenlijk onderdeel van het menselijk lichaam. Ten minste 15 verschillende metaalionen spelen een rol bij de voeding en maken o.a. deel uit van metalloproteïnen, enzymsystemen en de extracellulaire matrix.**

Wonden hebben voedingstoffen zoals aminozuren, vitaminen en sporenelementen, nodig om te kunnen genezen. Metaalionen zoals calcium, koper, ijzer en zink spelen een belangrijke rol bij het herstel van de weefsels. Zo ook in de wondgenezing. Het gunstige effect van zink op de wondgenezing is al sinds eind 1800 bekend. Vast staat dat toedienen van metaalionen en aminozuren een positieve invloed heeft op de wondgenezing. Alleen de wijze van toedienen is (nog steeds) een probleem. Interactieve metaalion bevattende wondverbanden, zoals calciummalginaten, worden dan ook nog maar sinds kort klinisch met succes toegepast. In tegenstelling tot de andere lichaamsvloeistoffen wordt wondvocht slechts zelden gebruikt voor analytisch onderzoek. Eén van de oorzaken hiervan is, dat het verzamelen en standaardiseren van monsters wondvocht niet zo eenvoudig is als de afname van bloed- en urinemonsters. Verder wordt de analyse van monsters wondexsudaat verstoord doordat bij het afnemen ervan meestal bijmenging van bloed optreedt.

## WERKING VAN METAALIONEN

De werking van metaalionen wordt niet alleen bepaald door de concentratie ervan, maar met name door de specifieke binding met aminozuren en "ligands". Aan deze binding ontleen metaalionen hun werking. Ligands zijn laag-moleculaire chemische verbindingen met een negatieve lading, die een positief geladen metaalion omringen. Wondvocht bevat ten minste 7 metaalionen die met zo'n 30 verschillende ligands meer dan 1000 biologisch actieve verbindingen kunnen vormen. In

chronische wonden is mogelijk sprake van een onbalans in de metaalionen status, waardoor de genezing wordt vertraagd of zelfs in het geheel niet kan plaats vinden.

## LICHAAMSVREEMDE METAALIONEN

Metaalionen zonder voedingswaarde komen het lichaam binnen met het voedsel, door inhalatie en door de huid. Metaalionen zijn in meerdere of mindere mate toxisch. Lichaamsvreemde metalen en metaalionen kunnen de groei van bacteriën al in een zeer lage concentratie remmen. Zowel kwik als zilver werden sinds lange tijd in diverse toepassingen voor antimicrobiële doeleinden gebruikt. Met de komst van de moderne antimicrobiële chemotherapie en de introductie van sulfa en penicilline zijn de meer toxische metaalverbindingen langzamerhand verdrongen. Een uitzondering echter is zilver, dat op grond van geringe toxiciteit en bewezen effectiviteit bij wondinfecties in de belangstelling is blijven staan.

## ZILVER EN WONDINFECTIE

Pas sinds het eind van de 19e eeuw wordt zilver voor antimicrobiële doeleinden gebruikt. Een bekend voorbeeld hiervan is de invoering van zilvernitraat 1% oogdruppels bij pasgeboren door Credé. In het begin van de 20e eeuw werd zilver toegepast in een aan eiwitten gebonden vorm en colloïdale verbindingen. Deze toedieningsvormen veroorzaakten minder irritatie dan middelen met een hoog gehalte aan vrij geïoniseerd zilver. De antimicrobiële werking hangt niet alleen samen met de hoeveelheid ionisch zilver die aan het wondbed wordt afgegeven, maar ook met de mate waarin micro-organis-

men in staat zijn ionisch zilver op te nemen. Zilver is een breed-spectrum antimicrobieel middel met een geringe neiging tot het induceren van bacteriële resistentie. Met de introductie van zilvernitraat 0,5% in de jaren vijftig van de vorige eeuw door Moyer werd het mogelijk pseudomonas infecties beter onder controle te krijgen. Zilvernitraat is goedkoop en effectief, maar praktisch gezien nauwelijks toepasbaar door de vrijwel onuitwisbare zwarte verkleuringen op huid, kleding, beddegoed en meubilair. Met de introductie van zilver sulphadiazine door Fox aan het eind van de zestiger jaren is zilver pas goed klinisch toepasbaar geworden. Zilver sulphadiazine is vrijwel onmiddellijk geaccepteerd als een "barrière" therapie tegen wondinfecties bij brandwonden en sinds lange tijd het best werkzame antisepticum dat voorhanden is. Zilver sulphadiazine 1% crème wordt nu al meer dan 25 jaar alom beschouwd als middel van eerste keuze bij de behandeling van brandwonden.

## ANTIMICROBIËLE WERKING VAN ZILVER

Chemisch gezien is metallisch zilver tamelijk inert, maar onder invloed van wondvocht komt ionisch zilver vrij, dat met lichaamseiwitten reageert. De hierdoor geïnduceerde structuurveranderingen aan de celwand, celorganellen en celkern leiden uiteindelijk tot de celdood. Zilverionen binden aan bacterieel DNA en RNA en inactiveren daardoor de celdeling. Ook wordt de door de mitochondriën gecontroleerde celademhaling belemmerd. Veel kennis over zilver komt uit de technologie van het ontsmetten van water. Bij de penetratie van zilverionen in de cel speelt binding van



positief geladen koperionen aan de celwand een belangrijke rol. Ook kunnen zilver "radicalen" worden gevormd. Welk effect deze radicalen hebben op het biologisch systeem is nog niet opgehelderd. De zeer reactieve zilver radicalen komen ook vrij bij de wondbehandelingsprodukten op basis van nanocrystalijne zilver-technologie, die onlangs in Nederland zijn geïntroduceerd. Het bepalen van de antimicrobiële effectiviteit van deze nieuwe zilverproducten is gecompliceerd. Veel resultaten betreffen de effectiviteit in "in vitro" test systemen. De uiteindelijke werking "in vivo" moet echter nog worden bewezen.

### RESISTENTIE TEGEN ZILVER

Zilver wordt gemakkelijk opgenomen door de wond en al vrij snel stijgen de serum zilverspiegels en kan stapeling in de lever en nieren worden aangetoond. Alhoewel niet snel, kan bij zowel zilvernitraat als zilver sulphadiazine resistentie optreden van pseudomonas en sulphonamide-resistente Gram-positieve bacillen.

### NIEUWE PRODUKTEN OP BASIS VAN ZILVER

De verwerking van zilver in moderne wondbehandelingsmaterialen heeft als voordeel dat de gunstige eigenschappen voor de wondgenezing kunnen worden gecombineerd met de beter gecontroleerde afgifte van zilverionen. In "in vitro" testen is aangetoond dat zowel de zilverionen als de gevormde zilver "radicalen" de reëpithelialisatie kunnen stimuleren. Zilver kan een anti-inflammatoir effect hebben door interactie met matrix metalloproteinases (MMPs). MMPs regelen de opbouw en afbraak van alle weefsel en spelen o.a. een elementaire rol bij de wondgenezing, groei en uitzaaiing van kanker. Door de beïnvloeding van de door de MMPs gecontroleerde remodellering van de extracellulaire matrix kan de snelheid van de reëpithelialisatie worden beïnvloed. Wat betreft de werking zijn MMPs afhankelijk van zink. De aanwezigheid in de wond van zilver kan samengaan met een toename van het

zinkgehalte, waardoor de condities voor reëpithelialisatie worden verbeterd. Ook wordt een toename van calcium waargenomen in met zilverionen behandelde wonden. De invloed van zilver op het calciummetabolisme in de wond en daarmee op het functioneren van de cellen is nog niet opgehelderd.

### TOXICITEIT

Tot op zekere hoogte zijn alle metaalionen toxisch voor mens en dier. De toxiciteit hangt samen met het soort metaalion, de concentratie ervan en de duur van de blootstelling. De toxiciteit van zilver is laag en afhankelijk van de soort zilververbinding. Zo wordt de irriterende werking van zilvernitraat niet zozeer veroorzaakt door zilver maar door de vorming van salpeterzuur. Zilver sulphadiazine 1% crème is aanzienlijk minder irriterend. Door middel van celkweken met keratinocyten, granulocyten en fibroblasten kan de toxiciteit van verschillende zilverformuleringen duidelijk worden aangetoond. De cellulaire integriteit en het vermogen tot proliferatie worden aangetast en in celorganellen en cellkernen kunnen degeneratieve verschijnselen worden waargenomen. Humane keratinocyten vertonen 5-7 dagen na blootstelling aan slechts éénhonderste van de gebruikelijke klinische dosering zilver sulphadiazine al degeneratieve veranderingen. Dit is een duidelijke aanwijzing dat zilver sulphadiazine zelf de epithelialisatie zeker niet zal bevorderen. De nieuwe wondbehandelingsmaterialen op basis van zilver lijken in dit opzicht een verbetering.

### CONCLUSIE

"Controlled release" van zilverionen vormt de hoeksteen van veel nieuwe wondbehandelingsmaterialen. Zilverionen komen daarbij in lage concentratie vrij. Met name de interactie van zilver met matrix metalloproteinases (MMPs) verdient hierbij nader onderzoek. Pas dan zal blijken of de nadelige invloed op de wondgenezing door de langdurige toediening van zilver sulphadiazine crème kan worden ingewisseld voor de gunstige invloed die wondbedekkers op basis

van zilver lijken te hebben op de reëpithelialisatie door beïnvloeding van de MMP-balans. De toediening van zilverionen in meer wondvriendelijke genezingsondersteunende wondbedekkingsmaterialen en de betere controle daarbij over de dosis betekenen een doorbraak in het voorkomen en bestrijden van wondinfecties. De nadelige effecten van de conventionele topische therapeutica op de kwaliteit van de wondgenezing behoren daarmee hopelijk voorgoed tot het verleden.

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

### LITERATUUR

- Jones, PWG, Taylor, DM, Williams, DR, Finney, M, Iorwerth, A, Webster, D, Harding KG. Using wound fluid analyses to identify trace element requirements for efficient healing. *Journal of Wound Care*, 2001; 10: 205-8.
- Landsdown, ABG. Silver 1: Its antibacterial properties and mechanism of action. *Journal of Wound Care*, 2002; 11: 125-30.
- Landsdown, ABG. Silver 2: Toxicity in mammals and how its products aid wound repair. *Journal of Wound Care*, 2002; 11: 173-7.

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

### DE WCS POSTER "CLASSIFICATIEMODEL" NIEUWE VERSIE ALTIJD HET CLASSIFICATIEMODEL ZICHTBAAR OP UW AFDELING.

Deze overzichtelijke poster met het bekende WCS Classificatiemodel sieraat elke werkplek.

Deze poster kost slechts € 1,- per stuk (exclusief verpakings- en verzendingskosten)

en kan besteld worden via:

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