

De behandeling van patiënten met brandwonden met zilversulfadiazine/ceriumnitraat

S.M.H.J. Scholten*

Zilversulfadiazine/ceriumnitraat is een zalf waarbij ceriumnitraat is toegevoegd aan zilversulfadiazine. Ceriumnitraat is in 1976 geïntroduceerd door Allgöweren Monafo voor de behandeling van patiënten met brandwonden vanwege de antibacteriële werking (1). Cerium is een Lanthanide metaal met verschillende chemische en biologische eigenschappen (2-13). Door de positieve lading kan cerium zich binden aan lichaamsvreemde stoffen en deze inactiveren. Daardoor heeft cerium een positief effect op de belasting en het herstel van het immuunsysteem. Ook gaat cerium een interactie aan met calcium. Calcium speelt een belangrijke rol in de stolling en in de wondgenezing. Maar cerium heeft meer positieve effecten. Door zijn antibacteriële werking wordt het risico op sepsis verlaagd. Al deze effecten hebben als gevolg dat de mortaliteit afneemt.

Onderzoek

Recent hebben we onderzoek gedaan naar de mortaliteit bij 853 patiënten met brandwonden die zijn behandeld met zilversulfadiazine/ceriumnitraat in het Brandwondencentrum in Groningen. De mortaliteit was 1,5% in de totale groep, 0% bij kinderen en 6,3% bij oudere patiënten (> 70 jaar) (14). Het Brandwondencentrum in Groningen is in 1986 begonnen met de toepassing van zilversulfadiazine/ceriumnitraat. In eerste instantie alleen bij patiënten met een totaal verbrand lichaamsoppervlak (TVLO) van meer dan 25%. Vanwege de goede resultaten worden in het Brandwondencentrum in Groningen sinds 1998 alle patiënten met brandwonden behandeld met zilversulfadiazine/ceriumnitraat, ongeacht hun leeftijd, type brandwond of percentage brandwonden.

De klinische toepassing

Zilversulfadiazine/ceriumnitraat wordt uitsluitend toegepast bij patiënten met thermische brandwonden, zoals hete vloeistofverbrandingen en vuur-/vlamverbrandingen (foto 1). Bij oppervlakkige tweedegraads brandwonden wordt gedurende drie dagen dagelijks zilversulfadiazine/ceriumnitraat aangebracht. Belangrijk is dat de brandwonden dagelijks worden gewassen waarbij alle zilversulfadiazine/ceriumnitraat wordt verwijderd voordat de zalf opnieuw wordt aangebracht. In de loop van de dagen ontstaat de typische ceriumlaag (foto 2). Cerium heeft zich dan gehecht aan de verbrande delen van de huid. Deze laag ligt op de vitale wondbodem. Doordat de ceriumlaag de wond afdekt is het wassen van de wonden minder pijnlijk. En omdat de wond wordt afgedekt heeft de patiënt ook gedurende de dag minder pijn en is er een geringe

kans op intrede van bacteriën in de wond. De ceriumlaag functioneert in dit stadium als een soort wondbedekker. Door de antibacteriële werking van zilversulfadiazine/ceriumnitraat kunnen eventueel aanwezige bacteriën niet uitgroeien. Op deze wijze blijft de wond schoon. Na drie dagen kan goed worden beoordeeld wat voor type brandwond de patiënt heeft. Brandwonden kunnen zich immers 'verdiepen' gedurende 48 uur, omdat de zone van stase over kan gaan in de zone van coagulatie. Imponeert de brandwond na drie dagen nog steeds als oppervlakkig dan wordt het wondbeleid gewijzigd in paraffinegasen. In de



Foto 1. Tweedegraads oppervlakkige brandwond als gevolg van hete thee



Foto 2. De ceriumlaag

loop van de dagen laat de ceriumlaag los en komt een genezen of bijna genezen wond tevoorschijn (foto 3). Wanneer behandelaars geen ervaring hebben met zilversulfadiazine/ceriumnitraat wordt de ceriumlaag nog weleens aangezien voor necrose en de wond beoordeeld als een derdegraads brandwond.

Bij tweedegraads diepe brandwonden worden de brandwonden langer behandeld met zilversulfadiazine/ceriumnitraat (acht tot tien dagen) tot duidelijk is of de brandwond vanzelf gaat genezen of dat een huidtransplantatie nodig is. Wanneer de ceriumlaag volledig is losgelaten van de wondbodem, wordt gestopt met zilversulfadiazine/ceriumnitraat en afhankelijk van het aspect een nieuw wondbeleid gemaakt.

Bij derdegraads brandwonden wordt zilversulfadiazine/ceriumnitraat dagelijks toegepast totdat de patiënt een huidtransplantatie ondergaat. Als een patiënt met thermische brandwonden met een delay van meer dan 48 uur komt, heeft behandeling met zilversulfadiazine/ceriumnitraat geen zin meer, omdat er geen binding meer zal plaatsvinden aan de antigenen. Er wordt dan geen ceriumlaag meer gevormd; de antigenen zijn in de circulatie terecht gekomen. Het afweersysteem tegen de antigenen is dan al volledig geactiveerd.

Antimicrobiële werking van flammacerium

Burkes en McCleskey (15) toonden al in 1947 de antimicrobiële werking van ceriumnitraat aan bij 39 verschillende bacteriën en schimmels. In 1976 werd de eerste studie gepubliceerd over de resultaten van behandeling met ceriumnitraat door Monafo (16,17) e.a. bij zestig patiënten met uitgebreide brandwonden (tot TVLO 96%). Het meest opvallende resultaat was de lage kolonisatie met bacteriën en schimmels van de brandwonden resulterend in een lage incidentie van sepsis. De mortaliteit daalde met 50%, wat in die tijd opzienbarend was. Met name gramnegatieve bacteriën blijken gevoelig te zijn voor ceriumnitraat. Door

de combinatie met zilversulfadiazine worden zowel de grampositieve als gramnegatieve bacteriën aangepakt. In 1993 rapporteerde Ross e.a. (18) eveneens de positieve antimicrobiële werking van zilversulfadiazine/ceriumnitraat. Hij vond in zijn studie geen subeschar sepsis of infectiegerelateerde complicaties bij patiënten met brandwonden. Doordat het wondbed schoon was vond Ross ook een veel betere grafttake. Dat is ook de ervaring in het Brandwondencentrum in Groningen. Door de behandeling met zilversulfadiazine/ceriumnitraat is het mogelijk de wonden van de patiënt tot vier à vijf weken schoon te houden. Kolonisatie met gramnegatieve bacteriën, zoals *Pseudomonas aeruginosa* komt nauwelijks voor (14). Hetzelfde geldt voor de grampositieve bacteriën, zoals *Staphylococcus aureus*. Daardoor treedt ook nauwelijks wondinfectie of erger, sepsis op. Doordat de wondbodem schoon is, wordt bij meer dan 90% van de patiënten een grafttake van meer dan 95% verkregen. Met name bij jonge kinderen is het voorkómen van wondinfectie belangrijk. Jonge kinderen zijn zeer gevoelig voor een *Staphylococcus aureus*-infectie. Dit kan leiden tot een Toxic Shock Syndroom (stafylokokkensepsis), wat een hoge mortaliteit kent. Toxic Shock Syndroom wordt vaak gezien bij kinderen met relatief kleine brandwonden die worden behandeld met een wondbedekker. In het Brandwondencentrum in Groningen is een Toxic Shock Syndroom nog nooit voorgekomen (14).

Immunomodulator

Wanneer patiënten meer dan 20% brandwonden oplopen vindt secundair een systemische reactie plaats. De slagaders naar het verbrande gebied worden wijder en de aders vernauwd. Dit verhoogt de lokale bloedtoevoer. Ook de mestcellen in het bindweefsel van de huid kunnen deze respons in gang zetten met behulp van histamine, een



Foto 3. De genezen brandwond na behandeling met zilversulfadiazine/ceriumnitraat

signaalstof. Histamine bevordert ook de permeabiliteit van de bloedvatwanden (capillaire lekkage). Het lichaam is grotendeels opgebouwd uit eiwitten, vetten en water. Wanneer de eiwitten en vetten in de huid worden verhit, vindt er een chemische reactie plaats. Hierdoor verandert de structuur van de eiwitten en vetten en worden ze niet meer door het lichaam herkend. Het is een lichaamsvreemde stof (antigeen) geworden. Door de lichaamsvreemde stof wordt de fagocytose bevorderd. Dit is een specifieke afweerreactie van het lichaam. Vervolgens treedt een specifieke afweerreactie op, gericht op het antigeen. Deze afweerreacties maken deel uit van het immuunsysteem. Verschillende witte bloedcellen zijn hiervoor verantwoordelijk. Deze afweerreacties komen voor bij zowel kleine als uitgebreide brandwonden. Bij grote brandwonden (> 20 - 25%) is deze afweerreactie echter zo uitgebreid en zo heftig dat de witte bloedcellen uitgeput raken. Daardoor vindt suppressie van het immuunsysteem plaats. Als gevolg van de verbrande huid worden endotoxines geproduceerd die in de bloedbaan terecht komen (4-7,19,20). Deze remmen onder andere de aanmaak van interleukine-2 afhankelijke lymfocyten en de aanmaak van neutrofielen waardoor het immuunsysteem nog meer uitgeput raakt. Hoe uitgebreider en hoe dieper de brandwonden, hoe meer endotoxines vrijkomen en hoe meer en hoe langer het immuunsysteem wordt belast. Dat maakt de patiënt met brandwonden at risk voor infectie en sepsis. Wanneer ceriumnitraat wordt toegepast worden de antigenen geneutraliseerd en geïnactiveerd (6,21). Daardoor vindt er geen afstotingsreactie plaats. Omdat er maar in geringe mate antigenen vrijkomen en dus ook nauwelijks in de bloedbaan terecht komen, treedt een minder heftige lokale en systemische ontstekingsreactie op. Ceriumnitraat inhibeert tevens de mastcellen en de basofielen waardoor ook minder histamine vrijkomt. Daardoor wordt het immuunsysteem minder belast. Peterson e.a. (22) bevestigden dat in hun onderzoek. Bij de toepassing van zilversulfadiazine alleen was het immuunsysteem bij patiënten met uitgebreide brandwonden na veertien dagen voor 55% hersteld. Bij patiënten die werden behandeld met zilversulfadiazine/ceriumnitraat was het immuunsysteem na veertien dagen voor 99% hersteld. Dit effect werd niet gevonden bij patiënten waarbij pas na 24 uur werd gestart met zilversulfadiazine/ceriumnitraat.

Wondgenezing

De Gracia (23) heeft in een gerandomiseerde studie het aantal dagen tot volledige wondgenezing onderzocht bij patiënten met diep tweedegraads brandwonden die werden behandeld met zilversulfadiazine en zilversulfadiazine/ceriumnitraat. Zijn conclusie was dat de brandwonden behandeld met zilversulfadiazine/ceriumnitraat tot gemiddeld acht dagen sneller genezen dan de brandwonden behandeld met zilversulfadiazine. De gedachte is dat

ceriumnitraat een interactie aangaat met calcium (24,25). Calcium speelt een belangrijke rol in de cascade van de wondgenezing, met name ten aanzien van de vorming van fibroblasten. Daardoor blijven meer cellen in de proliferatieve fase en vindt een snellere wondgenezing plaats. De precieze werking is nog niet duidelijk. Wat klinisch opvallend is, is dat bij de toepassing van zilversulfadiazine/ceriumnitraat niet of nauwelijks hypergranulatie optreedt onder de ceriumlaag. Daardoor blijft de wond schoon en hebben de patiënten minder pijn. Dit resulteert ook in een betere en snellere wondgenezing. Patiënten behandeld met zilversulfadiazine/ceriumnitraat hebben minder vaak een huidtransplantatie nodig.

Huidtransplantatie

Wanneer een patiënt met brandwonden op de dag van het ongeval gezien wordt op het brandwondencentrum is het niet altijd duidelijk wat voor type brandwond(en) de patiënt heeft, of de brandwonden spontaan zullen genezen met een goede wondbehandeling of dat er eventueel een huidtransplantatie nodig is. Het voordeel van de toepassing van zilversulfadiazine/ceriumnitraat bij alle thermische brandwonden is, dat het niet uitmaakt met welk type brandwond men te maken heeft op de eerste dag. De gekozen behandeling is eenduidig, ongeacht leeftijd, diepte en uitgebreidheid. In de loop van de dagen wordt duidelijk wat de diepte van de brandwond is. De Laser Doppler Imaging kan daarbij ondersteunend zijn. De meeste brandwonden zijn van verschillende diepte. Dat betekent dat een deel van de brandwond vanzelf geneest en een deel niet. De toepassing van zilversulfadiazine/ceriumnitraat maakt het mogelijk om een eventuele huidtransplantatie uit te stellen totdat het oppervlakkige deel is genezen en duidelijk is welk deel van de wond een huidtransplantatie nodig heeft. Daarmee wordt het te opereren deel tot soms wel meer dan de helft verkleind, waardoor ook minder huid nodig is voor transplantatie en dus minder donorplaats nodig is. Met name bij hete vloeistofverbrandingen is dat vaak het geval. Wanneer sprake is van diepe brandwonden waarvan direct duidelijk is dat een huidtransplantatie nodig is, geeft behandeling met zilversulfadiazine/ceriumnitraat de mogelijkheid om de operatie goed te plannen. Er is eerder al besproken dat het oplopen van brandwonden gepaard gaat met een lokale en systemische ontstekingsreactie. Dit leidt ook tot capillaire lekkage in het wondgebied waardoor oedeem optreedt. Door het trauma is de stollingscascade ontregeld en het immuunsysteem onderdrukt. Bij met name oudere patiënten heeft het oplopen van brandwonden een grote impact op het cardiale systeem. Behandeling met zilversulfadiazine/ceriumnitraat maakt het mogelijk om de eerste operatie uit te stellen tot de patiënt gestabiliseerd is en het oedeem is afgenomen. Dat leidt tot minder complicaties, minder bloedverlies, een betere grafttake en dus een betere

overlevingskans. Dat geldt ook voor patiënten met heel uitgebreide brandwonden. Deze patiënten maken een gecompenseerde shock door gedurende de eerste 24 tot 48 uur waarbij ze een risico lopen op multi-organfalen. Deze patiënten kunnen de grote operaties beter aan als ze gestabiliseerd zijn en de orgaanfuncties zich hebben hersteld (damage control). Een ander groot voordeel is dat er gefaseerd kan worden geopereerd en het geopereerde wondgebied direct kan worden bedekt met een huidtransplantaat. Dit vermindert de kans op wondinfectie en leidt tot een betere grafttake en verkleint het risico op sepsis.

Conclusie

De behandeling van brandwonden met zilversulfadiazine/ceriumnitraat kent veel voordelen. De behandeling is eenduidig. Omdat brandwonden over het algemeen heterogeen en dynamisch zijn kan de spontane wondgenezing worden afgewacht alvorens een huidtransplantatie wordt verricht. Zilversulfadiazine/ceriumnitraat is antibacterieel waardoor de wondbodem schoon blijft wat resulteert in een betere wondgenezing, een goede grafttake indien nodig en een lage incidentie van infectie en sepsis. Ook is het een belangrijke immunomodulator. Met name kinderen, ouderen en patiënten met uitgebreide brandwonden hebben een grotere overlevingskans als ze worden behandeld met zilversulfadiazine/ceriumnitraat.

Literatuur

1. Monafo WW, Tandon SN, Ayvazian VH, et al. **Cerium nitrate: a new topical antiseptic for extensive burns.** *Surgery*, 1976;80:465-73.
2. Lansdown ABG. **Silver 2: toxicity in mammals and how its products aid wound repair.** *J Wound Care*, 2002;11:173-7.
3. Evans CH. **Interesting and useful biochemical properties of lanthanides.** *Trends in Biochemical Sciences*, 1983;21:445-9.
4. Schoenenberger GA. **Burn toxins isolated from mouse and human skin.** *Monographs on Allergy*, 1975;9:720139.
5. Kremer B, Allgower M, Graf M. **The present status of research in burn toxins.** *Intensive Care Med*, 1981;7:77-87.
6. Gruner S, Diezel W, Strunk D, et al. **Inhibition of Langerhans cell ATP-ase and contact sensitisation by lanthanids: role of T-suppressor cells.** *J Invest Dermatol*, 1991;97:478-82.
7. Gruner S, Sehr I, Muller GM, et al. **Inhibition of histamine release from human granulocytes by ions of the rare earth elements lanthanum and cerium.** *Agents & Actions*, 1992;36:207-11.
8. Lansdown ABG, Sampson B, Rowe AM. **Sequential changes in trace metal, metallothionein and calmodulin concentrations in healing wounds.** *J Anat*, 1999; 195:375-86.
9. Kumar BP, D'Souza SL, Shivakumar K, et al. **Cerium stimulates protein synthesis in rat heart in vivo.** *Biol Trace Elem Res*, 1995;50:237-42.
10. Lansdown ABG, Myers SR, Clarke JA, et al. **A reappraisal of the role of cerium in burn wound management.** *J Wound Care*, 2003;12:113-18.
11. Garner JP, Heppell PSJ. **Cerium nitrate in the management of burns.** *Burns*, 2005;31:539-47.
12. Wassermann D, Sclotterer M, Levreton F, et al. **Use of topically applied silver sulphadiazine plus cerium nitrate in major burns.** *Burns*, 1989;15:257-60.
13. Boeckx W, Blondeel PhN, Vandersteen K, et al. **Effect of cerium nitrate-silver sulphadiazine on deep dermal burns: a histological hypothesis.** *Burns*, 1992; 18:456-62.
14. Scholten-Jaegers SMHJ, Nieuwenhuis MK, van Baar ME, et al. **Epidemiology and outcome of patients with burns treated with cerium nitrate silversulfadiazine.** *J of Burn Care & Res*, January/February 2017;38:432-42.
15. Burkes S, McCleskey CS. **The bacteriostatic activity of cerium, lanthanum and thallium.** *J Bacteriol*, 1947;54:417-24.
16. Monafo WW, Robinson HN, Yoshioka T, et al. **Lethal burns: a progress report.** *Arch Surg*, 1978;113:397-401.
17. Monafo WW, Ayvazian VH. **Symposium on burns: topical therapy.** *SurgClin N Amer*, 1978;58:1157-71.
18. Ross DA, Phipps AJ, Clarke JA. **The use of cerium nitrate-silver sulphadiazine as a topical burns dressing.** *Br J Plast Surg*, 1993;18:582-4.
19. Sparkes BG. **Mechanisms of immune failure in burn injury.** *Vaccine*, 1993;11: 504-9.
20. Sparkes BG, Gyorkos JW, Gorczynski RM. **Comparison of endotoxins and cutaneous burn toxin as immuno-suppressants.** *Burns*, 1990;16:123-7.
21. Ninnemann JL, Ozkan AN, Sullivan JJ. **Hemolysis and suppression of neutrophil chemotaxis by a low molecular weight component of human burn patient sera.** *Immun Lett*, 1994;42:211.
22. Peterson VM, Hansbrough JF, Wang XW, et al. **Topical cerium nitrate prevents postburn immunosuppression.** *J Trauma*, 1985;25:1039-44.
23. De Gracia CG. **An open study comparing topical silver sulphadiazine and topical silver sulphadiazine-cerium nitrate in the treatment of moderate and severe burns.** *Burns*, 2001;27:67-74.
24. Lansdown ABG. **Calcium: a central regulator in wound healing?** *Wound Repair & Regen*, 2002;10:271-85.
25. De Gracia CG. **An open study comparing topical silver sulfadiazine and topical silver sulfadiazine-cerium nitrate in the treatment of moderate and severe burns.** *Burns*, 2001;27:67-74.

* Sonja Scholten-Jaegers, Brandwondenarts, Brandwonden-centrum Martini Ziekenhuis Groningen