

# Zilversulfadiazine + cerium vergeleken met zilversulfadiazine alleen bij kinderen met heetwaterverbrandingen: een retrospectief onderzoek

A. Wieringa <sup>ad\*</sup>, M.K. Nieuwenhuis <sup>b</sup>, M. Bremer <sup>bc</sup>,  
K.P. de Haas-Appeldoorn <sup>ce</sup>, G.I.J.M. Beerhuizen <sup>c</sup> en T. Visser <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheek Martini Ziekenhuis, Groningen.

<sup>b</sup> Vereniging Samenwerkende Brandwondencentra Nederland.

<sup>c</sup> Brandwondencentrum Martini Ziekenhuis, Groningen.

<sup>d</sup> Thans werkzaam in de Ziekenhuisapotheek Isala klinieken, Zwolle.

<sup>e</sup> Thans werkzaam op de Plastische Chirurgie Isala klinieken, Zwolle.

\* Correspondentie: a.wieringa@isala.nl.

## Kernpunten

- Behandelingen met zilversulfadiazine + cerium en met zilversulfadiazine alleen zijn vergeleken bij patiënten met heetwaterverbrandingen.
- Deze studie bevestigt niet het 'minder ziek' zijn in de eerste vijf dagen van opname, dat ons brandwondencentrum veronderstelde, maar zilversulfadiazine + cerium versnelt mogelijk de afname van koortspieken.
- Een significant verschil is waargenomen op het gebied van complicaties tussen dag 2 en dag 3 na de verbranding met betrekking tot de hoeveelheid ingenomen diclofenac.

**D**e combinatie zilversulfadiazine + cerium (Flammacerium) wordt in het Brandwondencentrum van het Martini Ziekenhuis vanaf medio 2001 bij alle patiënten met brandwonden standaard toegepast, vanwege geringere kans op infecties door versnelde, leerachtige wondafsluiting, antibacteriële eigenschappen [1, 2] en verminderde immuunsuppressie [3-5]. Voor die tijd werd zilversulfadiazine (Flammazine) gebruikt vanwege de antibacteriële eigenschappen.

Ernstig verbrande patiënten hebben een geactiveerd, niet goed functionerend immuunsysteem, met verhoogde kans op infecties en mortaliteit [3-5]. Mogelijke oorzaak voor het ontstaan van deze veranderingen in het immuunsysteem is het ontstaan van een lipoproteïne-complex uit verbrande huid. Cerium bindt mogelijk dit eiwit en zorgt voor een verminderde antigeenreactie [6]. Vanuit de kliniek wordt gemeld dat patiënten die worden behandeld met zilversulfadiazine + cerium, zich 'minder ziek' voelen. Dit komt onder andere tot uiting in minder hoge koorts en/of minder koortspieken. Diclofenac in lage dosering wordt bij koortspieken toegepast als antipyreticum om het verhoogde energieverbruik bij patiënten met brandwonden te blokkeren [7-9].

Tot op heden is het effect van cerium vooral onderzocht bij patiënten met uitgebreide brandwonden. Omdat de meerderheid van de patiëntenpopulatie minder uitgebreide brandwonden heeft, is onderzoek in deze groep relevant. Het doel van dit

## Abstract

*Complications and effectiveness of silver sulfadiazine + cerium compared with silver sulfadiazine alone in children with scalds: a retrospective study*

### Objective

To investigate the notion of the burn department that patients are 'less ill' when treated with silver sulfadiazine + cerium (Flammacerium) compared to silver sulfadiazine alone (Flammazine). A possible explanation is that cerium binds a lipoprotein complex formed from burned skin, thus diminishing the antigen reaction of the body. 'Less ill' was described as a reduction in fever intensity.

### Design

Historic cohort study.

### Methods

Eligible were patients with acute scalds, age  $\leq 5$  years, treated with silver sulfadiazine alone or silver sulfadiazine + cerium in the periods 1997-1999 and 2002-2004, respectively. Parameters investigated for effectiveness were length of stay and  $\geq 95\%$  wound closure and for complications use of the antipyretic diclofenac (number of patients and amount used) and highest temperature per day.

### Results

In total 81 patients were included; 27 in the silver sulfadiazine and 54 in the silver sulfadiazine + cerium group. The groups were comparable regarding demographic and diagnostic criteria. No significant differences between the two groups were observed for effectiveness nor complications for the first 5 days post burn in total. However, a significantly faster reduction between day 2 and 3 in fever intensity in the silver sulfadiazine + cerium group was observed ( $p = 0.014$ ).

### Conclusion

The notion of the burn department that patients are 'less ill' when treated with silver sulfadiazine + cerium cannot be confirmed in this study. However, a faster reduction in fever intensity was seen in this group, possibly due to diminished antigen reactions. Further research is needed to confirm this.

*PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(6):113-116*

onderzoek is een vergelijking van complicaties en effectiviteit tussen een behandeling met zilversulfadiazine + cerium en een behandeling met zilversulfadiazine bij kinderen met heetwaterverbrandingen. De keuze voor kinderen met heetwaterverbrandingen is gemaakt omdat zij een homogene en relatief grote patiëntengroep vormen.

## Methoden

De studieopzet is statusonderzoek met historisch cohort en betreft kinderen met heetwaterverbrandingen die zijn behandeld met zilverulfadiazine + cerium, en die opgenomen zijn in de periode 2002 t/m 2004. Kinderen met heetwaterverbrandingen die zijn behandeld met zilverulfadiazine, opgenomen in 1997 t/m 1999, fungeren als historisch cohort. In de jaren 2001 t/m 2002 zijn beide crèmes gebruikt en na 2005 is een studie gestart met zilverulfadiazine + cerium, waardoor deze jaren niet zijn meegenomen. De inclusiecriteria waren: acute heetwaterverbrandingen, opname in het Brandwondencentrum en leeftijd  $\leq 5$  jaar. De exclusiecriteria waren: opname  $\geq 24$  uur na het ongeval, totaal verbrand lichaamsoppervlak  $< 1\%$ , en  $\leq 5$  ligdagen in het Brandwondencentrum. Als maat voor minder complicaties is onderzocht of bij de kinderen de hoogste temperatuur, het aantal diclofenacgebruikers en de hoeveelheid diclofenac (mg/kg) significant verschillen in beide onderzoeksgroepen, zowel tussen de dagen als over het totaal van dag 0 tot en met dag 4 na verbranding (dag 0-4 na verbranding) van de behandeling. Kinderen  $\leq 5$  jaar krijgen diclofenac in een dosering van 0,625 mg/kg bij elke koortspiek ( $\geq 39,0^\circ\text{C}$ ). Wondinfecties komen bij deze patiëntencategorie niet veel voor, en C-reactieve proteïne en leukocyten zijn weinig gemeten. Deze variabelen zijn daarom niet onderzocht.

Als maat voor de effectiviteit is onderzocht of het aantal ligdagen en het aantal dagen waarop meer dan 95% van een wond is genezen, significant verschillen bij de twee crèmes. Deze parameters zijn met enige terughoudendheid onderzocht, omdat patiënten langer in het ziekenhuis kunnen liggen op basis van 'sociale indicatie'. Voor de kliniek is het lastig inschatten wanneer  $\geq 95\%$  van de wond dicht is.

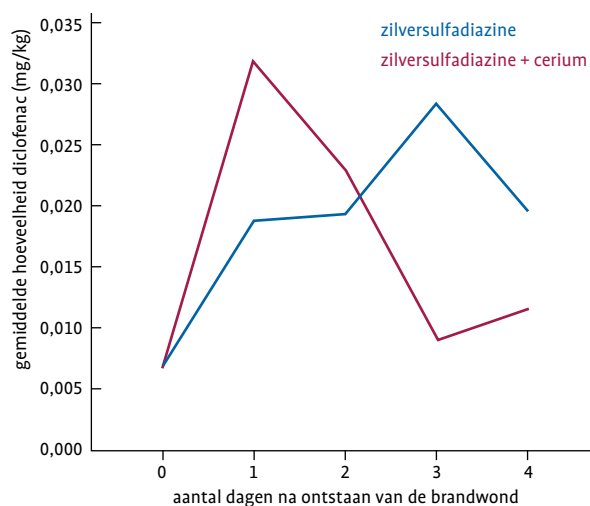
Het onderzoeksvoorstel is voorgelegd aan de medisch-ethische commissie en goedgekeurd.

## Gegevensanalyse en statistiek

Toetsing van de variabelen op normaliteit is uitgevoerd met de kolmogorov-smirnovtoets. Bij gebleken normaliteit is de tweezijdige onafhankelijke student-t-test toegepast en wanneer daaraan niet werd voldaan de mann-whitney-U-test. De parametrische variant van de chikwadraattoets is voor het geslacht toegepast. Diclofenacgebruik (met paracetamol in mg/kg als covariant) en de hoogste temperatuur (met paracetamol- en diclofenacgebruik in mg/kg als covariant) zijn geanalyseerd met *repeated measures mixed model ANOVA*. Tweezijdige p-waarden  $\leq 0,05$  zijn als significant gedefinieerd en  $0,05 < p \leq 0,15$  als trend. Met SPSS 16.0 is de analyse uitgevoerd.

Alle patiënten in de onderzoeksperiode zijn geïnccludeerd. Uit powerberekeningen (G\*power, versie 3.0.10 [10]) blijkt dat voor de primaire uitkomstmaat diclofenacgebruik en ook voor hoogste temperatuur 56 patiënten nodig zijn om een statistisch effect aan

**Figuur 1**  
Ingenomen hoeveelheid diclofenac (mg/kg)  
tijdens dag 0 t/m 4 na verbranding



te tonen bij toepassing van *repeated measures mixed model ANOVA* bij een *medium effectsize*  $f = 0,15$ ,  $\alpha = 0,05$  en  $\beta = 0,80$ .

## Resultaten

Het onderzoek is uitgevoerd met 81 patiënten. Tussen beide groepen zijn geen significante verschillen in demografische en diagnostische karakteristieken (tabel 1).

De hoogste temperaturen over de totale 5 dagen en op de afzonderlijke dagen wijken niet af tussen beide groepen:  $F(1, 73) = 1,458$ ,  $p = 0,231$  respectievelijk  $F(3,042, 73) = 2,705$ ,  $p = 0,745$  (tabel 1). Het aantal ligdagen en  $\geq 95\%$  wondsluiting wijken niet significant af tussen beide groepen met p-waarden van 0,189 respectievelijk 0,181 (tabel 1).

## Diclofenacgebruik

In tabel 1 staan het aantal diclofenacgebruikers en de gemiddelde hoeveelheden diclofenac vermeld in mg/kg per behandelgroep per dag na verbranding en over 5 dagen als geheel. Het aantal diclofenacgebruikers over de 5 dagen als geheel en op de afzonderlijke dagen laat tussen beide groepen geen significante verschillen zien:  $F(1, 79) = 1,449$ ,  $p = 0,232$  respectievelijk  $F(3,244, 79) = 1,012$ ,  $p = 0,392$ . De hoeveelheid diclofenac laat tussen beide groepen geen significante verschillen zien over de 5 dagen als geheel:  $F(1,79) = 0,044$ ,  $p = 0,834$ .

Analyse van de afzonderlijke dagen laat een significante interactie zien in de hoeveelheid diclofenac [ $F(2,881, 79) = 2,865$ ,  $p = 0,040$ ],

**Tabel 1****Demografische, diagnostische en behandelkarakteristieken**

	Zilverulfadiazine + cerium (n = 54)	Zilverulfadiazine (n = 27)	p
TVLO ± SD (%)	5,5 ± 4,3	6,9 ± 4,7	0,157 □
TVLO volledige dikte ± SD (%)	0,16 ± 0,73	0,38 ± 1,2	0,121 □
Leeftijd ± SD (jaar)	1,70 ± 0,97	1,74 ± 0,87	0,389 □
Geslacht (man:vrouw)	30:24	18:9	0,472 ◇
Gewicht ± SD (kg)	12,1 ± 2,8	12,6 ± 1,9	0,143 △
Hoeveelheid paracetamol per dag (mg/kg)	43,3 ± 17,0	42,1 ± 18,3	0,746 □
Diclofenacgebruikers dag 0 t/m 4 nv (%)	31	41	0,232 ♣
Diclofenacgebruikers dag 0 nv (%)	5,6	7,4	
Diclofenacgebruikers dag 1 nv (%)	26	26	
Diclofenacgebruikers dag 2 nv (%)	17	26	
Diclofenacgebruikers dag 3 nv (%)	7,4	22	
Diclofenacgebruikers dag 4 nv (%)	7,4	19	
Hoeveelheid diclofenac dag 0 t/m 4 nv (mg/kg)	0,052 ± 0,016	0,046 ± 0,020	0,834 ♣
Hoeveelheid diclofenac dag 0 nv (mg/kg)	0,006 ± 0,031	0,006 ± 0,024	
Hoeveelheid diclofenac dag 1 nv (mg/kg)	0,032 ± 0,073	0,018 ± 0,036	
Hoeveelheid diclofenac dag 2 nv (mg/kg)	0,023 ± 0,068	0,019 ± 0,040	
Hoeveelheid diclofenac dag 3 nv (mg/kg)	0,009 ± 0,046	0,028 ± 0,058	
Hoeveelheid diclofenac dag 4 nv (mg/kg)	0,011 ± 0,051	0,019 ± 0,048	
Hoogste temperatuur dag 0 t/m 4 nv (°C)	38,2 ± 0,8 (n = 49)	38,1 ± 0,8	0,231 ♣
Hoogste temperatuur dag 0 nv (°C)	37,6 ± 0,7 (n = 49)	37,5 ± 0,8	
Hoogste temperatuur dag 1 nv (°C)	38,6 ± 0,9 (n = 49)	38,5 ± 0,9	
Hoogste temperatuur dag 2 nv (°C)	38,5 ± 0,7 (n = 49)	38,2 ± 0,8	
Hoogste temperatuur dag 3 nv (°C)	38,3 ± 0,7 (n = 49)	38,2 ± 0,8	
Hoogste temperatuur dag 4 nv (°C)	38,3 ± 1,0 (n = 49)	38,1 ± 0,8	
Ligduur (dagen)	17,4 ± 7,5	15,0 ± 8,3	0,189 △
≥95% wondsluiting (dagen)	20,5 ± 11,3	16,9 ± 9,4	0,181 △

TVLO: totaal verbrand lichaamsoppervlak; nv: na verbranding

□ mann-whitney-U-test; ◇ chikwadraattoets; △ onafhankelijke student-t-test; ♣ *repeated measures mixed model ANOVA*

waarbij diclofenacgebruik in de groep met zilverulfadiazine + cerium afneemt na dag 1 na verbranding en in de groep met zilverulfadiazine toeneemt tot dag 3 na verbranding en daarna afneemt. De significantie wordt met name veroorzaakt door het verschil tussen dag 2 en dag 3 na verbranding [ $F(1,79) = 6,297$ ,  $p = 0,014$ ]. Tussen dag 3 en 4 na verbranding is een trend waarneembaar met  $F(1, 79) = 2,572$ ,  $p = 0,113$  (figuur 1; tabel 1).

## Beschouwing en conclusie

### Complicaties: diclofenacgebruik en hoogste temperatuur

In de analyses van het aantal diclofenacgebruikers komen geen

significante verschillen tussen beide groepen naar voren. Met betrekking tot de hoeveelheid diclofenac (mg/kg) over de 5 dagen als geheel laat de variantieanalyse ook geen significant verschil zien. Analyse tussen de dagen laat zien dat het diclofenacgebruik in de groep met zilverulfadiazine + cerium afneemt na dag 1 na verbranding, terwijl deze in de zilverulfadiazinegroep juist toeneemt tot dag 3 na verbranding en daarna pas afneemt. Tussen dag 2 en 3 na verbranding is een significant verschil met betrekking tot de ingenomen hoeveelheden diclofenac ( $p = 0,014$ ). Tussen dag 3 en 4 na verbranding is dit een trend ( $p = 0,113$ ). Een mogelijke verklaring voor het feit dat in de eerste paar dagen evenveel diclofenac is gebruikt, ligt in de directe activatie van neutrofiële granulocyten in

beide groepen. Na 1-2 dagen komt de antigeenreactie met T-cellen op gang. Cerium zorgt mogelijk voor een verminderde antigeenreactie door binding aan het lipoproteïnecomplex en daardoor voor een eerdere daling van het aantal koortspieken en dus het diclofenacgebruik [6]. Omdat diclofenac in een vaste dosering van 0,625 mg/kg wordt gegeven aan patiënten  $\leq 5$  jaar, is gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht. Door de vaste dosering zal tussen patiënten variatie bestaan in de hoeveelheid diclofenac per kg, met als gevolg dat relatief meer of minder diclofenac gegeven wordt met hetzelfde effect op de koortspiek. Tussen beide groepen bestaan echter geen significante verschillen in lichaamsgewicht, waardoor geen grote variatie te verwachten is.

Een significant verschil in de hoogste gemeten temperatuurwaarden is niet gevonden tussen de beide behandelingsgroepen. Doordat gegevens afkomstig zijn van patiëntenstatussen, is niet met zekerheid vast te stellen of temperatuurwaarden wel consequent zijn ingevuld. Met name als de patiënt klinisch verbetert, is de temperatuurregistratie minder zorgvuldig. Naast de mogelijkheid dat er geen effect is, zou dit een oorzaak kunnen zijn dat er geen verschil is gevonden.

Diclofenacgebruik door patiënten moet echter op de medicijnverantwoordingskaart worden afgetekend en is daarom een betrouwbaarder maat voor onderzoek naar koortspieken en lichaamstemperatuur. In het onderzoek is uitgegaan van een 1:1 relatie tussen koortspieken en diclofenacgebruik. Diclofenac wordt gegeven zonder tussenkomst van de arts. Verschillen tussen verpleegkundigen met betrekking tot het geven van diclofenac kunnen zorgen voor variatie.

#### **Effectiviteit: ligdagen en wond dicht na x dagen**

In de studie van De Gracia bij patiënten met uitgebreide brandwonden is aangetoond dat de re-epithelialisatie gemiddeld 8 dagen sneller plaatsvond [1]. Het aantal ligdagen en de  $\geq 95\%$  wondsluiting verschilt in deze studie niet tussen beide groepen bij patiënten met heetwaterverbrandingen. Hoewel de patiëntkarakteristieken gelijk zijn tussen beide groepen, is terughoudendheid geboden met het trekken van conclusies. Met name in de groep met zilversulfadiazine + cerium heeft een aantal patiënten langer in het ziekenhuis gelegen op basis van 'sociale indicatie'. Voor de kliniek is het bovendien lastig inschatten wanneer  $\geq 95\%$  van de wond dicht is en dit moet consequent zijn ingevuld. Bovenstaande heeft gezorgd voor (sterke) variatie in de gegevens.

#### **Kanttekeningen**

Hoewel de afdeling aangeeft dat in de jaren 1997 t/m 2004, behalve het gebruik van de twee verschillende crèmes, geen verschil in behandeling is opgetreden bij kinderen met heetwaterverbrandingen, kan dit niet met zekerheid worden vastgesteld. Ook kunnen door wijziging van opnamecriteria of gevoerde campagnes van de

Brandwondenstichting de frequentie en de ernst van opnames bij brandwonden zijn veranderd in de onderzoeksperiode. Het totaal verbrand lichaamsoppervlak volledige dikte in de groep met zilversulfadiazine laat namelijk een trend zien dat deze groter is vergeleken met de groep met zilversulfadiazine + cerium.

Zilversulfadiazine + cerium neemt vanaf medio 2001 een prominente plaats in bij de behandeling van alle patiënten met brandwonden in het Martini Ziekenhuis. In dit onderzoek is onderzocht of behandeling met zilversulfadiazine + cerium zorgt voor minder complicaties en grotere effectiviteit dan behandeling met zilversulfadiazine alleen bij patiënten met heetwaterverbrandingen.

Een significant verschil is alleen waargenomen op het gebied van complicaties zoals die blijken uit het significante verschil in hoeveelheid gebruikte diclofenac op dag 2 en dag 3 na verbranding en de trend tot verschil op dag 3 en dag 4 na verbranding. Het door de afdeling gemelde 'minder ziek' zijn treedt mogelijk op, omdat een eerdere daling van de hoeveelheid gebruikte diclofenac in de groep met zilversulfadiazine + cerium optreedt door een verminderde antigeenreactie. Aanvullend onderzoek op dag 5 tot dag 10 na verbranding zou hierover uitsluitsel kunnen geven.

Omdat zilversulfadiazine + cerium vergeleken met zilversulfadiazine zorgt voor een leerachtige bovenlaag, levert dit voordelen op bij excisie van necrose van de brandwond. Heroverweging van de toepassing van zilversulfadiazine + cerium zal daarom niet plaatsvinden bij patiënten met heetwaterverbrandingen.

Gebaseerd op de registratielezing van A. Wieringa.

Dit onderzoek is ondersteund door de Nederlandse Brandwonden Stichting.

#### **LITERATUUR**

- 1 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.
- 2 Boeckx W, Blondeel PN, Vandersteen K, et al. Effect of cerium nitrate-silver sulphadiazine on deep dermal burns: a histological hypothesis. *Burns* 1992;18(6):456-62.
- 3 Antonacci AC, Good RA, Gupta S. T-cell subpopulations following thermal injury. *Surg Gynecol Obstet* 1982;155:1-8.
- 4 Sparkes BG. Immunological responses to thermal injury. *Burns* 1997;23(2):106-13.
- 5 Allgöwer M, Schoenenberger GA, Sparkes BG. Burning the largest immune organ. *Burns* 1995;21 Suppl 1:57-47.
- 6 Sparkes BG. Mechanisms of immune failure in burn injury. *Vaccine* 1993;11:504-10.
- 7 Waymack JP. The effect of ibuprofen on postburn metabolic and immunologic function. *J Surg Res* 1989;46(2):172-6.
- 8 Wallace BH, Caldwell FT Jr, Cone JB. Ibuprofen lowers body temperature and metabolic rate of humans with burn injury. *J Trauma* 1992;32(2):154-7.
- 9 Caldwell FT Jr, Graves DB, Wallace BH. The effect of indomethacin on the cytokine cascade and body temperature following burn injury in rats. *Burns* 1999;25:283-94.
- 10 G\*power 3. Heinrich Heine Universität. Institut für experimentelle psychologie. Düsseldorf; 2008. <http://www.psych.uni-duesseldorf.de/abteilungen/aap/gpower3>. Geraadpleegd 20 april en 26 september 2008.