

Forebyggende behandling mot brennmanetskader – en randomisert studie



Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

Sammendrag

Bakgrunn. Kontakt med brennmaneter kan gi irritasjon og utslett i huden. Vi ønsket å undersøke den forebyggende effekten av en brennmanetbeskyttende solkrem.

Materiale og metode. Vi rekrutterte 38 personer som ble randomisert slik at hver person fikk to av tre mulige behandlinger, en på hver underarm: smøring med solkrem med brennmanetbeskyttende egenskaper, smøring med vanlig solkrem, og ingen smøring. Underarmene ble eksponert for våte brennmanettentakler lagt i en glasskål. Følgende registreringer ble gjort: Tid før smerte, hudforandringer etter fire minutter samt smerteintensitet etter ti minutter registrert på en VAS-skala.

Resultater. 13 av 25 som hadde fått brennmanetbeskyttende krem registrerte ikke noen smerter/ubezag etter fire minutters tentakleksponering, mot to av 25 og to av 26 som hadde fått hhv. forbehandling med vanlig solkrem og ingen forbehandling. Personer som hadde fått brennmanetbeskyttende krem registrerte i snitt lavere VAS-skår for smerte/ubezag etter ti minutter. Differansen var 10,6 mm (95 % KI 3,1–17,9) sammenliknet med vanlig solkrem og 14,2 mm (95 % KI 6,9–21,5) sammenliknet med ingen forbehandling. Det ble påvist et lavere antall underarmer med hudinflammasjon der det var benyttet brennmanetbeskyttende krem (6 av 25) sammenliknet med vanlig solkrem (11 av 25) og ingen forbehandling (12 av 26). Det var ikke statistisk signifikante forskjeller mellom vanlig solkrem og ingen forbehandling for noen av de tre utfallsmålene.

Fortolkning. Forbehandling med brennmanetbeskyttende krem reduserte fare for å utvikle symptomer etter eksponering av brennmanettentakler.

Kim Alexander Tønseth

kim.tonseth@oslo-universitetssykehus.no
Avdeling for plastikk- og rekonstruktiv kirurgi
Oslo universitetssykehus

Torgrim Salvesen Andersen

AC-Sun Care Institute
Tønsberg

Are Hugo Pripp

Enhet for biostatistikk og epidemiologi
Oslo universitetssykehus

Hans Erik Karlsen

Biologisk institutt
Universitetet i Oslo
Drøbak

portugisisk krigsskip (i Middelhavet) og kubemaneter, bl.a. sjøeps og irukandjikubemaneter (rundt Australia, Indonesia og Thailand). Både portugisisk krigsskip og de fleste arter av kubemaneter kan gi skader med livstruende symptomer.

Vi har tidligere publisert artikler i Tidsskriftet om utvikling av symptomer og funn ved brennmanetkontakt, virkningsmekanismer samt forebygging og behandling av brennmanetskader (5, 6). Varsling av brennmanetfare ved utsatte steder på aktuelle tidspunkt er et viktig forebyggende tiltak. Det er også mulig å beskytte huden med vådrakt eller spesiallagde drakter som forhindrer at huden blir eksponert for brennmaneter. Likevel benyttes vådrakter eller andre heldekkende drakter (stinging suits) av svært få badende i Norge. Todelt badetøy (bukse og overdel) er lite egnet til beskyttelse mot brennmanettentakler, selv om maskettetheten tilfredsstiller kriteriene til «stinging suits», fordi manettentakler vil kunne komme i klem mellom badetøyet og kroppen og mekanisk stimuleres til aktivering. Det er rapporter som har vist at denne mekanismen har ført til dødsfall ved kontakt med irukandjimaneten, som imidlertid ikke finnes i norsk sjøvann (7).

De siste årene er det blitt utviklet solkremer med forebyggende effekt mot skader fra visse brennmanetarter (1, 8). Det er imidlertid blitt gjennomført få vitenskapelige studier der man har sett på disse, og ingen studier har testet effekten av slike beskyttelseskremer i forhold til blåbrennmaneten eller rødbrennmaneten. Rødbrennmanet har flere typer nesleceller og samtidig alle de typer nesleceller man finner hos blåbrennmanet (9). Det betyr

Hovedbudskap

- Bruk av solkrem med brennmanetbeskyttende egenskaper reduserte fare for å utvikle symptomer etter eksponering av brennmanettentakler
- Smerteintensiteten var lavere ved forbehandling med brennmanetbeskyttende krem sammenliknet med vanlig solkrem eller ingen forbehandling
- Vi fant ingen statistisk signifikante forskjeller i symptomutvikling mellom dem som fikk vanlig solkrem og dem som ikke hadde forbehandling

at beskyttelseseffekter mot tentakler fra rødbrennmanet kan forventes å være like god mot tentakler fra blåbrennmanet.

Formålet med denne studien var å sammenlikne effekten av en kommersielt tilgjengelig brennmanetbeskyttende solkrem med effekten av vanlig vannfast solkrem og ingen forbehandling mot plager fra rødbrennmanet.

Materiale og metode

Dette er en randomisert studie utført i perioden september 2008 til desember 2009 ved Biologisk institutt i Drøbak, tilknyttet Universitetet i Oslo. Basert på tidligere studier ble det foretatt en styrkeberegnning som viste at man måtte inkludere minst 24 personer (styrke 80%, signifikansnivå 5%) for å påvise en klinisk relevant forskjell i smerteangivelse på VAS-skala på 10 mm og antatt standardavvik til differansen på 7 mm. Studien er registrert ved clinicaltrials.gov (registreringsnummer 2008-001519-39/NCT00693641) og er godkjent av regional etisk komité (registreringsnummer 6.2008.524).

Testpersoner

Gjennom oppslag på Biologisk institutt i Drøbak og annonsering i lokale medier rekrutterte vi 38 frivillige personer (21 menn). Median alder var 26 år (spredning 20–48). Eksklusjonskriterier var alder under 18 år, kronisk sykdom, bruk av antihistaminer, systemiske eller lokale steroider eller andre allergimedisiner, bruk av topikale medisinske eller kosmetiske produkter på underarmene de siste 48 timene samt graviditet. Hudens pigmentering ble gradert etter Fitzpatrick's inndeling i type 1–4 (10).

Metode

Rødbrennmaneter ble innhentet fra Drøbak-sundet i Oslofjorden samme dag eller dagen før testingen. Innhenting ble foretatt varsomt ved hjelp av undertrykk i en bøtte slik at neslecellene ikke skulle bli aktivert eller manetene skadet på noe vis. Rødbrennmanete ble plassert i store vannkar med automatisk gjennomstrømmende saltvann.

Det ble klargjort en liten rund glasskål med diameter 3,5 cm, som ble fylt med 0,6 g avklippede tentakler (våte) for hvert hudområde som skulle testes. Et standardisert område på 16×5 cm (80 cm^2) ble markert på begge underarmene til alle testpersonene.

Det ble så foretatt blokkrandomisering. Personene fikk to ulike forbehandlinger, én på hver arm, av følgende tre alternativer:

- smøring med 0,16 g solkrem med brennmanetbeskyttende innhold (SunCare solfaktor 15, AS-SunCare institute, Norge, basert på US Patent 7081247, (SafeSea) fra Nidaria Technology, Israel)
- smøring med 0,16 g vanlig solkrem (Nivea childrens sun lotion, solfaktor 15)
- ingen smøring

Valg av forbehandling var ukjent for den personen (førsteforfatter) som skulle regi-

Tabell 1 Demografiske data etter behandlingsgruppe oppgitt som median (spredning) eller antall (%)

	Brennmanet-beskyttelse og vanlig solkrem (n = 12)	Brennmanet-beskyttelse og ingen krem (n = 13)	Vanlig solkrem og ingen krem (n = 13)
Alder, median (spredning)	34 [22–47]	26 [20–48]	23 [20–38]
Kjønn, antall menn (%)	5 (42)	8 (62)	8 (62)
Hudtype (Fitzpatrick), n (%) ¹			
Type 1	1 (9)	0 (0)	0 (0)
Type 2	1 (9)	5 (38)	5 (38)
Type 3	7 (64)	7 (54)	5 (38)
Type 4	2 (18)	1 (8)	3 (23)

¹ Informasjon om hudtype manglet for én person

Tabell 2 Tid mellom eksponering for brennmanettentakler og registrering av smerte/ubezag. Antall underarmer i hver tidsgruppe. Alle p-verdier oppgitt etter Bonferroni-korreksjon

	Ingen smerte/ubezag ¹	Smerte/ubezag		Totalt (n)
		Tidlig	Sen	
Brennmanetbeskyttelse ²	13	1	11	25
Vanlig solkrem ³	2	5	18	25
Ingen forbehandling	2	11	13	26

¹ Disse personene registrerte heller ikke smerte etter avsluttet eksponering (> 240 s)

² Brennmanetbeskyttelse sammenliknet med vanlig solkrem ($p = 0,32$) og ingen forbehandling ($p < 0,001$)

³ Vanlig solkrem sammenliknet med ingen forbehandling ($p = 0,55$)

stre reaksjonene hos testpersonene, som var blindet for bruk av solkrem med eller uten brennmanetbeskyttende egenskaper.

Huden på underarmene ble eksponert for de fripreparerte tentaklene i den lille glasskålen ved at skålen ble plassert opp ned på underarmen og fiksert med tape. Begge underarmene ble testet samtidig. Testpersonen skulle bevege og rotere armene forsiktig slik at tentaklene fikk en god kontaktflate mot huden. Glasskålen og innholdet ble så fjernet når testpersonen følte smerte/ubezag, senest etter fire minutter.

Følgende registreringer ble gjort:

- tid fra eksponering av tentaklene til registrering av smerte/ubezag
- hudforandringer etter fire minutter
- smerte/ubezag på underarm etter ti minutter, registrert med visuell analog skala (visual analog scale, VAS) fra 0–100

Registreringene av tid til smerte/ubezag oppsto ble delt i tre kategorier: tidlig reaksjon (innen 45 sekunder), sen reaksjon (45 sekunder–4 minutter), og ingen smerte/ubezag innen fire minutter, da eksponeringen ble avsluttet.

Hudforandringer etter fire minutter ble klassifisert som ingen hudforandringer, lette fargeforandringer, markerte fargeforandringer, strukturforandringer eller hudblemmer.

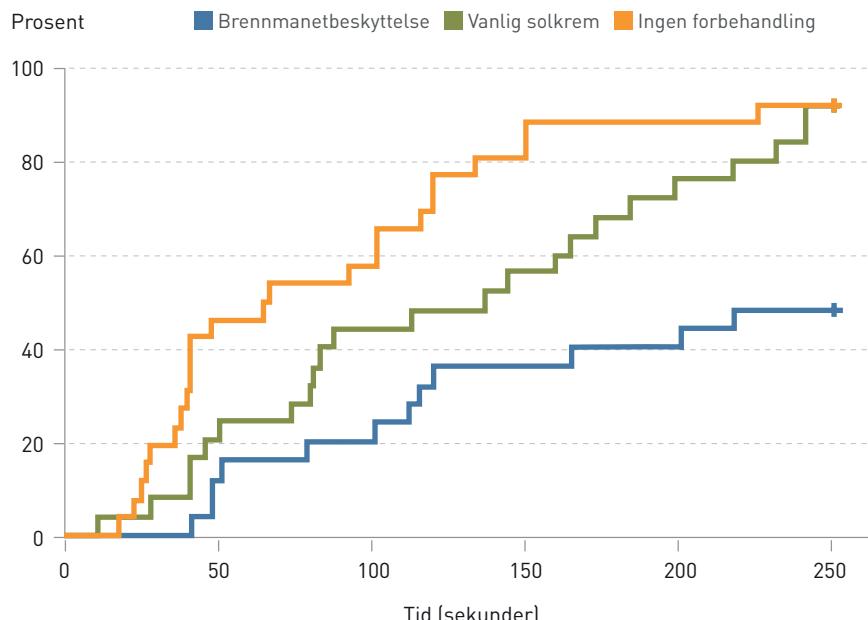
Lege med behandlingsmuligheter for alvorlige allergiske reaksjoner var til stede under undersøkelsen.

Statistisk analyse

Demografiske data er presentert med median (spredning) eller antall personer (%). Deskriptive sammenlikninger av tid frem til smerte/ubezag mellom type forbehandling er presentert med Kaplan-Meier-kurver. Det ble ikke utført logranktest ettersom observasjonene var parede.

Med tre randomiserte forbehandlinger og parede data innad i personen registrerte man effekten av to forbehandlinger for hver person – én for hver arm. Dataene ble analysert med Generalized Estimating Equations (GEE) for ordinale utfall der man antok en utskiftbar kovarians mellom armene for hver person.

Det ble gjort parvise sammenlikninger mellom de tre forbehandlingene. Oppgitte p-verdier er Bonferroni-korrigert. Registrering av smerte/ubezag på VAS-skala ble analysert med en lineær blandet modell med et tilfeldig konstantledd (random intercept) for å ta hensyn til sammenheng innad i hver person. Statistisk signifikans ble definert ved p -verdi $< 0,05$. De statistiske analysene ble utført med SPSS, versjon 18 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).



Figur 1 Kumulativ prosentandel av testpersoner som registrerte smerte etter eksponering av brennmanettentakler i forhold til tid [Kaplan-Meier-kurve]

Resultater

Demografiske data for personene i de ulike gruppene fremgår av tabell 1. Av dem som hadde fått brennmanetbeskyttende krem, var det 13 av 25 som ikke registrerte noen smerte/ubehag etter fire minutters tentakkel-eksponering, mot to av 25 og to av 26 som hadde fått hhv. forbehandling med vanlig solkrem og ingen forbehandling (tab 2). Figur 1 gir en visualisering av tid frem til smerte/ubehag med og uten forbehandling.

Det var forskjeller i klinisk synlige

hudreaksjoner mellom bruk av brennmanetbeskyttende krem og hhv. vanlig solkrem ($p = 0,03$) og ingen forbehandling ($p = 0,006$) (tab 3). Det ble ikke funnet forskjell mellom vanlig solkrem og ingen forbehandling. Personer som hadde fått brennmanetbeskyttende krem registrerte i snitt lavere VAS-skår for smerte/ubehag etter ti minutter enn både vanlig solkrem (differanse 10,6; 95 % KI 3,1–17,9) og ingen forbehandling (differanse 14,2; 95 % KI 6,9–21,5) (tab 4). Det ble ikke funnet for-

skjell mellom vanlig solkrem og ingen forbehandling ($p = 0,65$).

Det ble ikke registrert alvorlige lokale eller systemiske reaksjoner under eller etter testingen.

Diskusjon

I denne studien har vi testet effekten av brennmanetbeskyttende krem sammenliknet med vanlig solkrem og ingen forbehandling ved eksponering av brennmanettentakler. Vi fant at bruk av brennmanetbeskyttende krem reduserte antall personer som fikk plager og antall objektive funn. Plagene var også mindre.

Disse resultatene samsvarer godt med de få publiserte studiene om bruk av beskyttende krem mot brennmanetplager, selv om studiene har noe forskjellig metodologi og andre typer brennmaneter er benyttet. I en feltstudie fra Mexicogolfen undersøkte man brennmanetbeskyttelse (SafeSea) mot vanlig solkrem (Coppertone) på ti frivillige snorklere (1). Høyre og venstre kroppshalvdelen ble påført en av de to kremene. Personene snorklet til sammen 82 ganger i sjøvann i rundt 30 minutter. Det ble registrert to symptomgivende kontakter med brennmanet på de hudområdene som hadde fått brennmanetbeskyttelse, mot 11 på de områdene som var blitt påført vanlig solkrem ($p = 0,02$). I en annen studie hvor metodologien er mer lik vår studie, ble 24 personer undersøkt med brennmanetbeskyttende krem (SafeSea) eller vanlig solkrem (Coppertone) på underarmen (8). Av de 12 testpersonene som ble eksponert for brennmaneten Chrysaora fuscescens, utviklet alle erytem og smarer på hudområder som var smurt med vanlig solkrem, mens det ble påvist erytem og registrert smarer hos kun to testpersoner på hudområder som var smurt med brennmanetbeskyttende krem ($p < 0,01$). 12 personer ble testet mot kubemaneten Chiropsalmus quadrumanus, der erytem og smarer ble registrert hos henholdsvis ti og ni av dem som hadde fått vanlig solkrem, mot én og tre av dem som hadde fått brennmanetbeskyttende krem ($p < 0,01$).

Fordelen med vår studie sammenliknet med tidligere studier er et høyere antall testpersoner og at den brennmanetbeskyttende kremen også er testet opp mot ingen forbehandling. I studien prøver vi dessuten i større grad å måle tid før smerte/ubehag oppstår og å sammenligne effekten av den brennmanetbeskyttende kremen med vanlig solkrem eller ingen krem. De manetene som hyppigst forekommer i det norske sjøvannet ble benyttet. Vi mener derfor at denne studien er adekvat for nordeuropeiske forhold.

Svakheten med vårt oppsett var at vi undersøkte effekten av tre ulike forbehandlinger, der hver person bare fikk to av disse. Vi mener imidlertid å ha tatt høyde for dette i våre statistiske analyser. Bakgrunnen for å sammenlikne bruk av den brennmanetbeskyttende kremen med både vanlig solkrem og ingen forbehandling var at elektronmikroskopiske studier har vist at vanlig vannfast

Tabell 3 Grad av inflamasjon i hud fire minutter etter eksponering av brennmanettentakler. Alle p-verdier oppgitt etter Bonferroni-korreksjon

	Hudforandring					Totalt (n)
	Ingen hudforandring	Lett farge-forandring	Markert farge-forandring	Struktur-forandring	Hudblemmer	
Brennmanetbeskyttelse ¹	19	4	2	0	0	25
Vanlig solkrem ²	14	5	5	1	0	25
Ingen forbehandling	14	5	7	0	0	26

¹ Brennmanetbeskyttelse sammenliknet med vanlig solkrem ($p = 0,03$) og ingen forbehandling ($p = 0,006$)

² Vanlig solkrem sammenliknet med ingen forbehandling ($p = 1,00$)

Tabell 4 Registrering av smerte/ubehag på visuell analog skala (VAS) ti minutter etter eksponering av brennmanettentakler. Gjennomsnittlig VAS-skår estimert fra den lineære blandede modellen

	n	Gjennomsnitt (95 % KI)
Brennmanetbeskyttelse ¹	25	6,3 (1,6–11,1)
Vanlig solkrem ²	25	16,9 (12,1–21,7)
Ingen beskyttelse	26	20,5 (15,8–25,2)

¹ Brennmanetbeskyttelse sammenliknet med vanlig solkrem ($p = 0,003$) og ingen forbehandling ($p < 0,001$)

² Vanlig solkrem sammenliknet med ingen forbehandling ($p = 0,65$)

solkrem kan ha en beskyttende effekt mot nesleceller sammenliknet med ingen forbehandling (11). Vi fant større forskjeller mellom brennmanetbeskyttende krem og ingen forbehandling enn mellom brennmanetbeskyttende krem og vanlig solkrem, men ingen statistisk signifikante forskjeller mellom vanlig solkrem og ingen forbehandling. Det er mulig at man ved å øke antall testpersoner kunne ha påvist en slik forskjell, men det er usikkert om dette ville ha hatt klinisk signifikant relevans. I tillegg bør det bemerkes at vi ikke hadde negativ kontroll og at kun forbehandling med brennmanetbeskyttelse og vanlig solkrem var blindet for forsøkspersonen. Denne blindingen var ikke mulig for dem som ikke fikk forbehandling, noe som kan innvirke på registreringen til forsøkspersonene.

Som de fleste sjøbadere har opplevd, oppstår smerte/ubehag relativt umiddelbart etter eksponering av brennmanettentakler, tilsvarende det tidspunktet neslecellene skyter giftstoffene inn i huden. Vanligvis skjer dette ved førstegangs berøring. I vår studie fikk vi registrering av smerte/ubehag på forskjellige tidspunkt i løpet av de fire minuttene personene ble eksponert for tentakler, selv om svært mange av dem som ikke fikk forbehandling registrerte smerte/ubehag innen 150 sekunder. Dette kan skyldes at vi testet personene for en relativt liten mengde brennmanettentakler på et relativt lite område. I tillegg var noen av neslecellene allerede aktivert ved forflytning fra sjø til testlokalet og dermed ikke lenger potensielt skadelige. For å være sikre på at noen av neslecellene ble aktivert mot testpersonenes hud og dermed kunne fremprovosere smerte/ubehag, valgte vi en relativt lang eksponeringstid. Vi undersøkte ikke effekten av lengre eksponeringstid enn fire minutter, men vi mener denne tiden er tilfredsstillende sett i forhold til forventet eksponeringstid i vanlig sjøvann. Av dem som ikke utviklet smerte/ubehag under eksponering, var det ingen som utviklet smerte/ubehag etter at tentaklene ble fjernet. Dette kan tyde på at faren for utvikling av symptomer i tiden etter eksponering er liten.

Den brennmanetbeskyttende effekten kan være knyttet til flere forhold (1). Kremen er

svært hydrofob og reduserer derfor antall tentakler som kommer i kontakt med huden. Kremen inneholder glykosaminoglykaner, som likner de som er på brennmaneten, og reseptorantagonister som ved aktivering trigger neslecelleresepatorene. Kremen inneholder dessuten stoffer som blokkerer kalium- og magnesiumutvekslingen i neslecellenes nesleblærer og reduserer derfor den osmotiske kraften til å overføre neslecellegift. Selv om dette kan redusere mengden av giftstoffer en person blir utsatt for, vil ikke kremen nøutralisere effekten av giften som eventuelt vil komme inn i huden.

Behandlingsstrategien som vi tidligere har skrevet om i Tidsskriftet (5, 6) er derfor fortsatt aktuell for de personene som utvikler lokale eller systemiske symptomer. Etter eksponering bør brenntråder fjernes forsiktig med pinsett og/eller skylles vakk med sjøvann. Man bør ikke bruke midler til inaktivering av neslecellene såfremt man ikke sikkert vet midlets virkningsmekanisme mot den spesifikke maneten. Dette kan i verste fall føre til en forverring, som for eksempel bruk av eddik ved rødbrennmaneten. Etter at alle brenntråder er fjernet, kan man dempe lokale reaksjoner med lidokaingel eller kortikosteroidsalve. Det kan også vurderes perorale medikamenter som paracetamol, ikke-steroidale antiinflammatoriske midler, antihistaminer og steroider. Ved systemiske reaksjoner bør pasienten observeres eller innlegges.

Kim Alexander Tønseth (f. 1974)

er dr.med. og spesialist i plastikkirurgi. Han har siden 2007 vært avdelingssjef ved Avdeling for plastikk- og rekonstruktiv kirurgi, Rikshospitalet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Torgrim Salvesen Andersen (f. 1973)

har de siste årene deltatt i flere studier og forsøk vedrørende deaktivering av nesleceller, forebygging og smertelindrende behandling av brennmanetskader.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir å ha aksjer i AC-SunCare Institute as, som er produsent av brennmanetbeskyttelseskremen SunCare.

Are Hugo Pripp (f. 1971)

er biostatistiker ved Enhet for biostatistikk og epidemiologi, Oslo universitetssykehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Hans Erik Karlsen (f. 1956)

er dr. scient., førsteamanuensis og bestyrer ved Marinbiologisk feltstasjon i Drøbak, tilknyttet Universitetet i Oslo. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Boulware DR. A randomized, controlled field trial for the prevention of jellyfish stings with a topical sting inhibitor. *J Travel Med* 2008; 13: 166–71.
2. Fenner PJ, Williamson JA. Worldwide deaths and severe envenomation from jellyfish stings. *Med J Aust* 1996; 165: 658–61.
3. Forrester MB. Epidemiology of jellyfish stings reported to poison centers in Texas. *Hum Exp Toxicol* 2006; 25: 183–6.
4. Kass-Simon G, Scappaticci AA Jr. The behavioral and developmental physiology of nematocysts. *Can J Zool* 2002; 80: 1772–94.
5. Tønseth KA. Helseskade ved kontakt med brennmaneter. *Tidsskr Nor Legeforen* 2007; 127: 1777–8.
6. Tønseth KA, Andersen TS, Karlsen HE. Brennmanetskader. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 1350.
7. Gershwin L, Dabnett K. Comparison of eight types of protective clothing against Irukandji jellyfish stings. *J Coast Res* 2009; 25: 117–30.
8. Kimball AB, Arambula KZ, Stauffer AR et al. Efficacy of a jellyfish sting inhibitor in preventing jellyfish stings in normal volunteers. *Wilderness Environ Med* 2004; 15: 102–8.
9. Östman C, Hydman J. Nematocyst analysis of *Cyanea capillata* and *Cyanea lamarckii*. *Sci Mar* 1997; 61: 313–44.
10. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124: 869–71.
11. Heeger T, Möller H, Mrowietz U. Protection of human skin against jellyfish [*Cyanea capillata*] stings. *Mar Biol* 1992; 113: 669–78 .

Mottatt 30.5. 2011, første revisjon innsendt 29.2. 2012, godkjent 10.5. 2012. Medisinsk redaktør Siri Lunde.