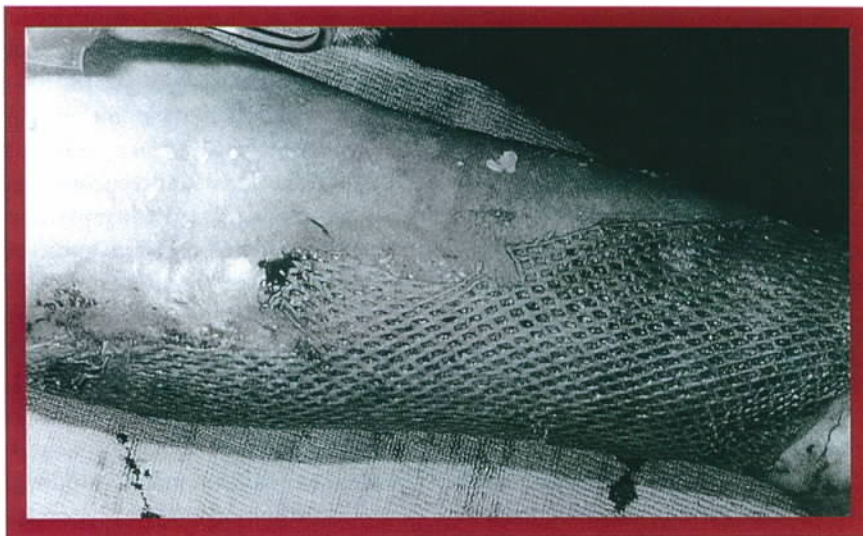


DE KUNSTHUID: TOEPASSINGEN EN MOGELIJKHEDEN VAN GEAVANCEERDE HUIDVERVANGENDE MATERIALEN

P.P.M. van Zuijlen, H. van der Veen, A.F.P.M. Vloemans, E. Middelkoop, R.W. Kreis *

Door het gebruik van moderne resuscitatietechnieken en infectiepreventie kunnen patiënten tegenwoordig een uitgebreide en diepe verbranding overleven. Hierdoor is de noodzaak ontstaan om een groot wondoppervlak te kunnen behandelen. De gebruikelijke behandeling van diepe wonden is het aanbrengen van een gespleten autoloog huidtransplantaat. Er zijn enkele methoden ontwikkeld om de transplantaten, afkomstig van de niet-verbrande huidgedeelten, zo economisch mogelijk te benutten.

Ten eerste is het mogelijk om het oppervlak van het huidtransplantaat met speciale technieken te vergroten. De meest gangbare methode is bekend als de Mesh-techniek(1) waarbij in een strook gespleten huidtransplantaat op korte afstand van elkaar kleine parallel lopende incisies worden gemaakt (figuur 1a). Het transplantaat kan vervolgens als een net over het wondbed gespreid worden.



Figuur 1a. Het Meshtransplantaat. De kleine parallel lopende incisies in het gespleten huidtransplantaat leiden tot een vergroting van het bedekkende oppervlak en zorgen voor adequate drainage van het wondvocht.



Figuur 1b. De Meek-Walltechniek. Het transplantaat wordt in kleine vierkantjes gesneden (drie bij drie mm) en aangebracht op voorgevouwen gazen. De gazen worden uitgerekt en vervolgens met nietjes gefixeerd op het wondbed. Hier wordt het resultaat getoond vijf dagen postoperatief, na verwijdering van het gaas.

Een andere, veel gebruikte expansietechniek is de methode volgens Meek-Wall(2,3) (figuur 1b). Hierbij wordt het transplantaat met behulp van een snijapparaat in vierkanten van drie bij drie millimeter gesneden. Hoewel deze methode arbeidsintensiever is dan het snijden van een meshgraft biedt het een efficiëntere verdeling van de huideilanden op het wondtoilet(4). Bovendien laat deze techniek een betere overleving van het huidtransplantaat zien op een wondbed van matige kwaliteit(3) en kan een grotere expansieratio (tot negen keer het oorspronkelijke oppervlak) bereikt worden.

Naast de toepassing van de genoemde expansietechnieken is het mogelijk om door afname van dunne huidtransplantaten een donorplaats in de loop van de behandeling verschillende keren te gebruiken, zodat de beschikbare gezonde huid efficiënt gebruikt kan worden. Bij extreem uitgebreide diepe verbrandingen zal het gebruik van deze technieken soms niet toereikend kunnen zijn om het wonddefect te sluiten. Onderzoek heeft zich daarom gericht op het vervaardigen van een methode om de epidermis te kunnen vervangen. Omdat de epidermis nagenoeg uitsluitend is opgebouwd uit keratinocyten en hun product (keratine), zou het kweken van deze cel een oplossing kunnen geven voor de behandeling van grote huiddefecten. Rheinwald en Green zijn als eersten geslaagd, met behulp van gekweekte keratinocyten, een

klinisch toepasbare permanente vervanger voor de epidermis te creëren (5,6).

Ondanks alle ontwikkelde methoden om een groot huiddefect te kunnen behandelen bleef de nieuwgevormde huid over het algemeen van inferieure kwaliteit. Sterke littekenvorming leidend tot contractie en hypertrofie bleef zich voordoen met alle consequenties van dien voor de patiënt op cosmetisch, functioneel en psychisch terrein. Omdat littekenvorming vooral het gevolg is van stoornissen in de regeneratie van de dermis is steeds meer onderzoek gedaan naar de dermale component van een te vervaardigen huidvervangend materiaal.

Op dit moment zijn diverse huidvervangende materialen beschikbaar voor klinische toepassingen. In dit artikel geven we een overzicht van de mogelijkheden, beperkingen en toepassingsgebieden voor deze producten. Verder bespreken we enkele potentiële producten die momenteel getest worden in een preklinisch model.

MATERIALEN EN METHODEN

Epidermale substituten

Keratinocyten zijn beschikbaar voor klinische toepassingen sinds zij als intacte sheets geleverd kunnen worden na een kweekperiode van twee tot drie weken (5,6). De klinische resultaten van transplantaties met keratinocyten bleken tot nu toe wisselend. Uit een meta-analyse bleek dat deze keratinocyten sheets zeer kwetsbaar zijn (7) omdat slechts zestig procent van het oppervlak van de sheets een transplantatie overleefde. Ander onderzoek liet zien dat de beste overleving werd verkregen indien een transplantatie plaatsvond kort na de verbranding op vers geëx-cideerd weefsel (8,9). Dit wordt waarschijnlijk verklaard door de toename van bacteriële contaminatie met de tijd (8). Door diverse auteurs (7,10) wordt met het oog op de littekenvorming belang toegekend aan de preparatie van het wondbed, met name aan het behouden van vitale dermis bij diepere tweedegraads brandwonden. Hoewel gekweekte

keratinocyten een cruciale rol kunnen spelen om tot snelle wondgenezing te komen, wordt het functionele en cosmetische resultaat van de littekens bepaald door de kwaliteit van de nieuwgevormde dermis. Tot op heden zijn geen publicaties verschenen met een gevalideerde evaluatie van functionele en cosmetische resultaten van littekenvorming op de lange termijn na de behandeling met keratinocytenkweken. Persisterende blaarvorming is daarentegen een bekend probleem. Bij histopathologisch onderzoek (11-13) bleken de ankervezels van de basale membraam van de dermale-epidermale verbinding tot een jaar postoperatief nog nauwelijks aanwezig te zijn. Bij een gespleten huidtransplantaat speelt dit probleem minder omdat de basale membraam met het transplantaat wordt aangebracht, zodat de kans op blaarvorming kleiner is. Doordat een snelle behandeling met autologe cellen niet mogelijk was vanwege de vereiste kweekperiode van twee tot drie weken werd de toepassing van allogene keratinocyten onderzocht. Het is gebleken dat allogene keratinocyten een gunstige invloed kunnen hebben op de reëpithelialisatie maar dat deze cellen nooit langer dan twee weken in het wondbed aanwezig zijn (9,10,14). Dit betekent voor de behandeling van wonden waarin geen vitale epitheel-eilanden aanwezig zijn, zoals derdegraads brandwonden, dat keratinocyten van autologe oorsprong gebruikt moeten worden om een permanente huidbedekking te bereiken.

Dermale substituten

Yannas en Burke zijn de grondleggers van de huidige generatie materialen die als semi-permanente vervanger voor de dermis ontwikkeld zijn. In het begin van de jaren tachtig beschreven zij in een serie artikelen (15-19) de voorwaarden waaraan een artificiële dermis moet voldoen. Het dermale substituuut werd daarbij beschouwd als een tijdelijk fundament waarlangs de nieuwe huid opgebouwd kan worden. Vaatspruiten en lichaamseigen cellen, zoals de fibroblasten, dienen in de kunstdermis te kunnen migreren en langs deze weg een lichaamseigen

dermis te vormen. De poriegrootte van het materiaal is daarbij van essentieel belang: indien de poriën te klein zijn, zal de ingroei van cellen en vaatspruiten belemmerd worden, terwijl een te losmazig weefsel met grote lacunes te weinig structuur biedt aan het granulatiweefsel. Het dermale substituuut wordt tijdens het genezingsproces geïncorporeerd in het wondbed en dient daarom niet toxisch en minimaal antigeen te zijn. Op het moment dat een nieuwe dermis gevormd en uitgerijpt is heeft het dermale substituuut geen functie meer. Het is daarom wenselijk dat het materiaal biologisch afbreekbaar is.

De dermis is voornamelijk opgebouwd uit een eiwitnetwerk van collageen en elastine die samen met extracellulaire matrixmoleculen zorgen voor stevigheid en souplesse van de huid. De laatste decennia zijn biologisch vervaardigde en synthetische materialen onderzocht die als basis voor een artificiële dermis kunnen dienen. Het belangrijkste voorbeeld van een toegepast biologisch materiaal is collageen. Dit eiwit wordt verkregen door bewerking van dierlijke of menselijke donorhuid. De meest voorkomende (bindweefsel)cel in de dermis, de fibroblast, is verantwoordelijk voor de aanmaak van het eiwitnetwerk en de tussenstoffen. Bij dierexperimenteel onderzoek (20-22) bleek dat de implementatie van deze cel in een artificiële dermis resulteerde in een additionele verbetering van de kwaliteit van het litteken in vergelijking met een dermaal substituuut zonder deze cellen. Behalve een opbouwende functie hebben de fibroblasten een regulerende functie ten aanzien van de aanwezigheid van de myofibroblast, het subtype fibroblast dat een belangrijke rol speelt bij de contractie van de wond en het litteken (23). Aangezien allogene fibroblasten een second-set afstotingsreactie kunnen opwekken (24) zijn autoloog gekweekte fibroblasten de eerste keus voor cellulaire dermale substituten. Het kweken van fibroblasten is minder gecompliceerd dan het kweken van keratinocyten. Desondanks geldt ook voor klinische toepassingen van deze methode een kweekperiode van

enkele dagen tot weken. In het proefdiermodel bleek het al mogelijk om voldoende fibroblasten te winnen uit subcutaan vetweefsel om binnen één dag, na een laboratoriumbewerking, in een dermaal substituuat terug te kunnen plaatsen op het wondbed (22).

Van de verschillende matrices die inmiddels commercieel verkrijgbaar zijn voor klinische toepassing is Integra™ (Lifesciences Corp. Plainsboro, NJ, VS) het meest bekend. Het betreft een collageen membraam gebaseerd op de principes van en ontwikkeld door Yannas en Burke. Het collageen is verkregen door bewerking van runderhuid en wordt aangevuld met het extracellulaire matrixmolecuul chondroïtine-sulfaat. Bovenop de dermale laag bevindt zich een siliconenlaag die als tijdelijke epidermis functioneert. In de praktijk betekent dit dat Integra™ aangebracht kan worden op een geëxideerde wond zodat tijdens die operatie geen huidtransplantatie noodzakelijk is. Dit zou een voordeel kunnen zijn bij de behandeling van patiënten met zeer uitgebreide verbrandingen bij wie donorplaatsen voor huidtransplantaties schaars zijn. In een later stadium, meestal tussen de twee en drie weken, wanneer de collageenmatrix al gevasculariseerd is, laat de siliconenlaag los en kan autologe huidtransplantatie plaats vinden. Daarvoor is slechts een heel dun gespleten huidtransplantaat nodig dat voornamelijk uit epidermis bestaat. In een klinisch prospectief intra-individueel vergelijkend multicentre onderzoek (25) bleek minder littekenvorming op te treden aan de zijde die met Integra™ behandeld was.

Op dit moment vindt in het Brandwondencentrum van het Rode Kruis Ziekenhuis te Beverwijk een prospectief vergelijkend onderzoek plaats naar de bruikbaarheid van dit product. Het behandelingsresultaat van Integra™ en de standaardbehandeling worden geanalyseerd naar histopathologie, elasticiteit van het litteken en het cosmetisch resultaat op de langere termijn. Hoewel nog slechts een klein aantal patiënten geïncubeerd is, zodat een valide statistische toetsing van de resultaten

nog niet mogelijk is, lijkt er sprake te zijn van een grotere ontvankelijkheid van bacteriële kolonisatie van het gebied dat met Integra™ is behandeld. Misschien is dit de verklaring voor het relatief grote verlies van autologe huidtransplantaten op de korte termijn en het tot nu toe uitblijven van een verbetering van het cosmetische aspect op de lange termijn.

Synthetische materialen zoals polyglactinezuur (Vicryl® en polyglycolzuur (Dexon®) worden sinds lange tijd gebruikt voor chirurgische doeleinden, bijvoorbeeld als oplosbaar hechtmateriaal. In vivo-onderzoeken lieten zien dat deze materialen ook geschikt zijn als tijdelijke vervanger van de dermis (26-28).

Derma-graft (Advanced Tissue Sciences, La Jolla, VS) is een commercieel verkrijgbaar product gebaseerd op een vicryl mesh geïncorporeerd met allogene fibroblasten. In een klinisch onderzoek werd geen immunologische reactie waargenomen tegen de allogene fibroblasten (29). In dit artikel wordt geen melding gedaan van het klinische resultaat met betrekking tot de littekenvorming.

Polyactive™ (HC Implants, Leiden) is een Nederlands product dat onderzocht is voor de toepassing als huidvervangend materiaal door een Leidse groep (30,31,32). Het is opgebouwd uit biodegradeerbare polyether/polyester co-polymeren en bestaat uit een compacte toplaag als substraat voor keratinocytsheets en een poreuze onderlaag waarin de neodermis zich kan ontwikkelen. Sinds augustus 1996 vindt in het Rode Kruis Ziekenhuis te Beverwijk een intra-individueel prospectief onderzoek plaats naar de vergelijking van de standaard huidtransplantatie met het behandelingsresultaat van een acellulaire natieve collageenmatrix (gecoat met ∞-elastine hydrolysaat) waarop een gespleten huidtransplantaat is aangebracht. Het dermale substituuat was reeds eerder getest in het dierexperimentele model door De Vries et al (33-36,22) en heeft geleid tot een verbetering van de dermale regeneratie en heeft de mate van wondcontractie verminderd. Klinisch zijn meer dan

tachtig gepaarde behandelingen uitgevoerd. In de helft van de behandelingen betrof het acute brandwonden, de andere helft bestond uit plastische reconstructieve wonden. Ondanks de vaak aanwezige bacteriële contaminatie bleek er na één week een minimaal verlies van het huidtransplantaat op te treden. De elasticiteit van de reconstructieve wonden was drie maanden postoperatief significant beter in vergelijking met de standaardbehandeling. De gedeëpidermaliseerde donorhuid vormt een aparte categorie binnen de groep van de dermale substituten. Menselijke donorhuid werd tot op heden eigenlijk alleen gebruikt als tijdelijke wondbedekker. Hoewel de donorhuid enige dagen tot weken adherent is aan het wondoppervlak wordt deze uiteindelijk altijd afgestoten (37). De antigeniciteit lijkt vooral bepaald te worden door de cellulaire componenten van de donorhuid (37). Door het afzwakken van deze immunogene component door middel van vriesdroogtechniek of de glycerolpreservatietechniek werd een potentieel permanent dermaal substituuat ontwikkeld met de natuurlijke driedimensionale structuur van de menselijke huid. Een voorbeeld hiervan is Alloderm (LifeCell Corp., The Woodlands, TX, VS), een acellulair dermaal substituuat verkregen door bewerking van gecryopreserveerde donorhuid. In klinische onderzoeken (37-39) bleek deze allogene matrix een goede stimulans te zijn voor fibroblastengroei, epithelialisatie en vaatspruitingroei zonder daarbij inflammatoire en immunogene reacties op te wekken (37-39). Ook voor deze vorm van orgaantransplantatie gelden echter de potentiële gevaren, zoals afstotingsreacties en besmetting met het humaan immunodeficiëntie virus en andere overdraagbare ziekten.

Complete huidsubstituten

Voor de regeneratie van de huid na een diepe wond, bijvoorbeeld een derdegraads brandwond, is zowel een nieuwe epidermis als een nieuwe dermis noodzakelijk. Indien gekweekte keratinocyten toegepast worden, zal de wond zich wel kun-

nen sluiten maar ontstaat een huid waarvan de regeneratie van de dermis minder gecontroleerd is. Bij het gebruik van dermale substituten zullen dunne gespleten huidtransplantaten nodig zijn van de patiënt zelf om het gemis aan epidermale cellen op te vangen. Het complete huidsubstituut kan de behoefte aan donorplaatsen minimaliseren en voor een gestructureerde ontwikkeling van beide lagen van de huid zorgdragen. Het substituut kan worden opgebouwd uit allogene of autologe gekweekte keratinocyten in combinatie met een dermale component van donorhuid, collageen of synthetische stoffen. Indien een defect behandeld wordt waarin geen vitale epidermale cellen meer aanwezig zijn, zal een behandeling met allogene keratinocyten niet tot een permanente epidermale bedekking kunnen leiden (14) (zie ook het gedeelte over epidermale substituten).

Apligraf (Novartis Pharmaceuticals Corp., Bazel, Zwitserland) voorheen bekend als Graftskin, is een biologisch vervaardigde artificiële huid die is samengesteld uit een rundercollageen dermis met allogene fibroblasten en een toplaag van allogene keratinocyten. In een klinische trial met een populatie van vijftien patiënten werden wonden behandeld met de artificiële huid na excisie van een huidneoplasma (40). Er werd een goed cosmetisch resultaat vermeld zonder dat toxicologische afwijkingen werden gevonden.

Dermagraft en Integra™-producten die als dermaal substituut ontwikkeld zijn, werden in combinatie met keratinocytenkweken getest (41). Over het algemeen lijken de resultaten bemoedigend. Op dit moment ontbreken nog publicaties over klinische trials. Er zijn reeds enkele case-reports gepubliceerd over de combinatie van gecryopreserveerde kadeverhuid met gekweekte keratinocyten (42,43). De kadeverhuid werd voor deze onderzoeken aangebracht met de allogene epidermis in situ. Nadat de donorhuid was ingegroeid, kon de epidermis mechanisch worden verwijderd opdat de autologe keratinocyten konden worden aangebracht. Zelfs bij een patiënt met een histologische follow-up van

enkele jaren werd geen afstotingsreactie waargenomen.

BESCHOUWING

Bevindingen uit de literatuur laten zien dat het ideale huidvervangende materiaal nog niet bestaat. Elke methode heeft een keerzijde. Zo zijn alle alternatieven waarvoor het kweken van weefsel noodzakelijk is kostbaar, en indien het gaat om een substituut met patiënt-eigen cellen, tijdrovend. Niet altijd zal er afdoende tijd beschikbaar zijn om voldoende autologe cellen te kweken. Allogene keratinocyten en fibroblasten kunnen volgens de literatuur in deze situatie niet zonder meer als vervangers worden toegepast vanwege een eventuele directe of second-set afstotingsreactie.

Dierexperimenteel onderzoek (10) heeft een mogelijke oplossing aangegeven: een chimere transplantatie. Hierbij worden autologe en allogene keratinocyten tegelijk opgekweekt om samen intacte sheets voor transplantatie te vormen. Chimere transplantaties bleken bij muizen na twee tot drie weken nagenoeg nog geheel in situ te zijn en vertoonden hooguit enkele necrotische plekjes daar waar allogene transplantaties geheel afgestoten werden. De autologe transplantaten groeiden tijdens deze experimenten onder gecontroleerde en steriele omstandigheden zelfs voor honderd procent in. Klinisch onderzoek (8) wees uit dat een slecht wondbed en bacteriële contaminatie het potentiële effect van huidvervangende materialen teniet kunnen doen als deze de transplantatie uiteindelijk niet overleven. Dit nadeel lijkt vooral op te gaan voor de uiterst infectiegevoelige keratinocyten sheets die alleen of als onderdeel van een compleet huidsubstituut toegepast worden. Het speelt ook een rol bij dermale substituten omdat zij gecombineerd worden met een flinterdunne autologe huidtransplantatie die bijna alleen uit epidermis bestaat. De voeding van deze autologe huid, en dus de overleving, kan in gevaar komen door het dermale substituut dat als een barrière tussen het wondbed en het transplantaat ligt. Indien de wondcondities toelaten dat een huidsubstituut

door het lichaam geïncorporeerd wordt, lijkt tijdens klinische onderzoeken sprake te zijn van een merkbaar positief effect op de littekenvorming: bij vergelijkende onderzoeken trad minder contractie en hypertrofie op bij wonden die met een dermaal substituut behandeld waren. Bovendien bleken patiënten tijdens een multicentre onderzoek een voorkeur te hebben voor het behandelingsresultaat van de experimenteel behandelde zijde (25). Concluderend kunnen we stellen dat er hoopvolle resultaten geboekt zijn met diverse typen van geavanceerde huidvervangende materialen. Er moeten echter praktische problemen overwonnen worden om het beoogde gunstige effect op het proces van littekenvorming beter beheersbaar te maken.

ABSTRACT

The standard treatment of full-thickness wounds of transplantation with autologous split-thickness skin results in a scar with poor cosmetic and functional outcome. Moreover, the need for autologous skin may exceed the available donor-sites in extensively burned patients. Research has therefore been focused on developing skin substitutes to reduce the need for autografts as well and to improve the quality of the scar tissue. In this paper, an overview is given on the qualities and limitations of different types of skin substitutes that are presently on the market or being developed in preclinical studies.

keywords: skin substitute, artificial skin, burns, wound healing

* P.P.M. van Zuijlen(1), H. van der Veen(2), A.F.P.M. Vloemans(3), E. Middelkoop(4), R.W. Kreis(2)

1. Arts-onderzoeker Brandwondencentrum / Arts assistent Chirurgie

2. Chirurg

3. Medisch coördinator van het Brandwondencentrum

4. Wetenschappelijk Medewerker van het brandwondencentrum, Rode Kruis Ziekenhuis en de Nederlandse Brandwonden Stichting, Beverwijk

Met toestemming overgenomen uit: Nederlands Tijdschrift voor Traumatologie 1998;nr.6:151-158.

LITERATUUR

1. Tanner JC, Vandeput J, Olley JF. The mesh skin graft. *Plast Reconstr. Surg* 1964;34:287-92.
2. Meek Cp. Successful microdermagrafting using the Meek-Wall dermatome. *Amer J. Surg* 1958;96:557-8.
3. Kreis RW, Mackie DP, Vloemans AFPM, Hoekstra MJ. Widely expanded postage stamp skin grafts using a modified Meek technique in combination with an allograft overlay. *Burns* 1993;19(2):142-5.
4. Kreis RW, Mackie DP, Hermans RP, Vloemans AFPM. Expansion techniques for skin grafts: comparison between Mesh grafts and Meek islands grafts. *Burns* 1994;20:39-42.
5. Rheinwald JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell* 1975;6:331-43.
6. Green H, Kehinde O, Thomas J. Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:5665-8.
7. Odessey R. Addendum: Multicenter experience with cultured epidermal autografts for treatment of burns. *J Burn Care Rehabil* 1992;13:174-80.
8. Teepe RG, Kreis RW, Koebrugge EJ, Kempenaar JA, Vloemans AFPM, Hermans RP, Boxma H, Dokter J, Hermans J, Ponc M, et al. The use of cultured autologous epidermis in the treatment of extensive burn wounds. *J Trauma* 1990;30(3):269-75.
9. De Luca M, Albanese E, Bondaza S, Megna M, Ugozzoli L, Molina F, Cancedda R, Santi PL, Bormioli M, Stella M. Multicentre experience in the treatment of burns with autologous and allogenic cultured epithelium, fresh or preserved in a frozen state. *Burns* 1989;15:303-9.
10. Rouabhia M. (ed). *Skin substitute production by tissue engineering: clinical and practical applications*. Georgetown, Texas, USA R.G. Landes Company; 1997.
11. Herzog SR, Meyer A, Woodley D, Peterson HD. Wound coverage with cultured autologous keratinocytes: use after burn wound excision, including biopsy follow-up. *J Trauma* 1988;28(2):195-8.
12. Herndon DN, Rutan RL. Comparison of epidermal autograft and massive excision with serial autografting plus homograft overlay. *J Burn Care Rehabil* 1992;13(1):154-7.
13. Woodley DT, Peterson HD, Herzog SR, Stricklin GP, Burgeson RE, Briggaman RA, Cronce DJ, O'Keefe EJ. Burn wounds resurfaced by cultured epidermal autografts show abnormal reconstitution of anchoring fibrils. *JAMA* 1988;259:2566-71.
14. Lerner-Jung MB, Hull BE. The role of epidermis in murine graft rejection. *J Burn Care Rehabil* 1989;10:151-5.
15. Yannas IV, Burke JF. Design of an artificial skin. I. Basic design principles. *J Biomed Mater Res* 1980;14:65-81.
16. Yannas IV, Burke JF, Gordon PL, Huang C, Rubenstein RH. Design of an artificial skin. II. Control of chemical composition. *J Biomed Mater Res* 1980;14:107-31.
17. Dagalakis N, Flink J, Stasikelis P, Burke JF, Yannas IV. Design of an artificial skin. III. Control of pore structure. *J Biomed Mater Res* 1980;14:511-28.
18. Yannas IV, Burke JF, Orgill DP, Skrabut EM. Wound tissue can utilize a polymeric template to synthesize a functional extension of skin. *Science* 1982;215:174-6.
19. Burke JF, Yannas IV, Quinby WC, Bondoc CC, Jung WK. Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury. *Ann Surg* 1981;194(4):413-28.
20. Murphy GF, Orgill DP, Yannas IV. Partial dermal regeneration is induced by biodegradable collagen-glycosaminoglycan grafts. *Lab Invest* 1990;62:305-13.
21. Vries HJC de, Middelkoop E, Hoen M, Wildevuur CH, Westerhof W. Freshly isolated dermal cells seeded in collagen/elastin dermal substitutes do not reduce wound contraction, in contrast to cultured dermal cells. *Cell Tissue Res* 1994.
22. Vries HJC de, Middelkoop E, Heemstra/Hoen M van, Wildevuur CH, Westerhof W. Stromal cells from subcutaneous adipose tissue seeded in a native collagen/elastin dermal substitute reduce wound contraction in full thickness skin defects. *Lab Invest* 1995;73(4):532-40.
23. Sappino Ap, Schurch G, Gabbiani G. Differentiation repertoire of fibroblastic cells; expression of cytoskeletal proteins as marker of phenotypic modulations. *Lab Invest* 1990;63:144-61.
24. Hultmans CS, Brinson GM, Siltharm S, deSerres S, Cairns BA, Peterson HD, Meyer AA. Allogenic fibroblasts used to grow cultured epidermal autografts persist in vivo and sensitize the graft recipient for accelerated second-set rejection. *J Trauma* 1996;41(1):51-8.
25. Heimbach D, Luterman A, Burke J, Cram A, Herndon D, Hunt J, Jordan M, McManus W, Solem L, Warden G. Artificial dermis for major burns. A multicenter randomized clinical trial. *Ann Surg* 1988;208:313-20.
26. Cooper ML, Hansbrough JF, Boyce ST, Foreman TJ. Rapid formation of anchoring fibrils and basement membrane after placement of dermal-epidermal composite cultured skin substitutes on full-thickness wounds. *Surg Forum* 1991;584-6.
27. Cooper ML, Hansbrough JF, Spielvogel RL, Cohen R, Bartel RL, Naughton G. In vivo optimization of a living dermal substitute employing cultured human fibroblasts on a biodegradable polyglycolic acid or polyglactin mesh. *Biomaterials* 1991;12:243-8.
28. Hansbrough JF, Cooper ML, Cohen R, Spielvogel R, Greenleaf G, Bartel RL, Naughton G. Evaluation of a biodegradable matrix containing cultured human fibroblasts as a dermal replacement beneath meshed skin graft on athymic mice. *Surgery* 1992;111:438-46.
29. Hansbrough JF, Dore C, Hansbrough WB. Clinical trials of a living dermal tissue replacement placed beneath meshed split-thickness skin grafts on excised burn wounds. *J Burn Care Rehabil* 1992;13(5):519-29.
30. Beumer GJ, Van BC, Ponc M. Biocompatibility of a biodegradable matrix used as a skin substitute: a in vivo evaluation. *J Biomed Mater Res* 1994;28(5):545-52.
31. Beumer GJ, Van BC, Bakker D, Ponc M. A new biodegradable matrix as part of a cell seeded skin substitute for the treatment of deep skin defects: a physico-chemical characterisation. *Clin Mater* 1993;14:21-7.
32. Blitterswijk CA van, Bakker D, Hesselings SC, Koerten HK. Reactions of cells at implant surfaces. *Biomaterials* 1991;12(2):187-93.
33. Vries HJC de. *Dermal substitutes for full thickness wounds*. Thesis-University of Amsterdam 1994.

34. Middelkoop E, De Vries HJC, Ruuls L, Everts V, Wildevuur CH, Westerhof W. Adherence, proliferation and collagen turnover by human fibroblasts seeded into different types of collagen sponges. *Cell Tissue Res* 1995;280(2):447-53.
35. Vries HJC de, Middelkoop E, Mekkes JR, Dutrieux RPM, Wildevuur CH, Westerhof W. Dermal regeneration in native non cross-linked collagen sponges with different extracellular matrix molecules. *Wound Rep Reg* 1994;2:37-47.
36. Vries HJC de, Zeegelaar JE, Middelkoop E, Gijsbers G, Van MJ, Wildevuur Ch, Westerhof W. Reduced wound contraction and scar formation in punch biopsy wounds. Native collagen dermal substitutes. A clinical study. *Br J Dermatol* 1995;132(5):690-7.
37. Livesey SA, Herndon DN, Hollyoak MA, Atkinson YH, Nag A. Transplanted acellular allograft matrix. *Transplantation* 1995;60(1):1-9.
38. Wainwright DJ. Use of an acellular allograft dermal matrix (Alloderm) in the management of full-thickness burns. *Burns* 1995;21(4):243-8.
39. Wainwright D, Madden M, Luterma A, Hunt J, Monafu W, Heimbach D, Kagan R, Sittig K, Dimick A, Herndon D. Clinical evaluation of a cellular allograft dermal matrix in full thickness burns. *J Burn Care Rehabil* 1996;17(2):124-36.
40. Eaglestein WH, Iriondo M, Laslo K. A composite skin substitute (graftskin) for surgical wounds. A clinical experience. *Dermatol Surg* 1995;21(10):839-43.
41. Hansbrough JF, Morgan JL, Greenleaf GE, Bartel R. Composite grafts of human keratinocytes grown on a polyglactin mesh-cultured fibroblast dermal substitute function as a bilayer skin replacement in full thickness wounds on athymic mice. *J Burn Care Rehabil* 1993;14(5):485-94.
42. Cuono CB, Langdon R, McGuire J. Use of cultured epidermal autografts and dermal allografts as skin replacement after burn injury. *Lancet* 1986;1:1123-4.
43. Cuono CB, Langdon R, Birchall N, Barttelbort S, McGuire J. Composite autologous-allogenic skin replacement: development and clinical application. *Plast Reconstr. Surg* 1987;80:626-37.

WCS vzw WOUNDCARE CONSULTANT SOCIETY

Belgische vereniging voor Deskundigen in Wondbehandeling
W.C.S. België vzw, Kapucijnenvoer 35, 3000 Leuven
Info Telefoon: 016/22 35 37 Bankrekening: BBL 330-0200732-93

NOTEER DEZE DATA IN UW AGENDA: 24 EN 25 MEI 2000!
W.C.S. VZW CONGRES ROND WONDZORG
TENTOONSTELLINGSPARK EXPO - HEIZEL AUDITORIUM 2000 TE BRUSSEL.

Het 7de wondzorg congres van W.C.S. staat in het teken van het tienjarig bestaan van de vereniging. Het congres wordt samen georganiseerd met E.T.R.S. EUROPEAN TISSUE REPAIR SOCIETY en ondersteund door NEW EXPOMED.

THEMA VAN HET CONGRES:

Het congres thema wordt uitgewerkt langs de lijnen van de aspecten van wonden:

DECUBITUS
STOMA
CHIRURGISCHE WONDEN
DIABETISCHE VOET EN

ULCUS CRURIS PROBLEEMWONDEN

Een belangrijk onderdeel van het congres is de tweede dag waar klinisch werk en onderzoek zullen voorgesteld worden. Er worden workshops georganiseerd met als doel:

Een interactieve vorm van kennisoverdracht te creëren met nadruk op een discussie tussen de deelnemers. Hetzelfde onderwerp kan vanuit verschillende behandelingen anders worden benaderd.

U kan als verpleegkundige hieraan

deelnemen door het klinisch werk waarbij u betrokken bent, uit te werken tot een abstract.

PRAKTISCHE INFORMATIE EN INLICHTINGEN:

CONGRES: SECRETARIAAT:

Mevr. J. Dehoucke
 Wakkerseelsebaan 149,
 3012 Wilsele
 Tel. 016/22 35 37.

Mevr. Heyvaert K.
 Fax 02/477 78 65
 E-mail: sinthtk@az.vub.ac.be