

NIEUWE LEERSTOEL HUIDREGENERATIE EN WONDGENEZING

ZOEKEN NAAR EEN BETERE HUIDVERVANGER

J. Rosier*

Sinds september vorig jaar is Esther Middelkoop bijzonder hoogleraar Huidregeneratie en Wondgenezing aan het VU Medisch Centrum in Amsterdam. Daarnaast is ze directeur Onderzoek bij de Vereniging van Samenwerkende Brandwondencentra Nederland (VSBN). Haar onderzoek is gericht op verbetering van de behandelmethoden voor ernstige brandwonden. In dit interview vertelt ze over haar werk.

HOE WORDT IEMAND PROFESSOR?

'Dat kan op twee manieren. Er zijn gewone hoogleraren, in dienst van een universiteit, en bijzondere hoogleraren, die op initiatief van een stichting of andere organisatie worden aangesteld. Dat laatste is bij mij het geval. Mijn leerstoel is vorig jaar ingesteld door het Rode Kruis Ziekenhuis in Beverwijk.'

EN HOE WORD JE PROFESSOR IN HET VAKGEBIED HUIDREGENERATIE EN WONDGENEZING?

'Ik doe veel onderzoek samen met de plastische chirurgen uit het Rode Kruis Ziekenhuis. Vaak sta ik samen met hen op de OK. Vooral met Frits Groenevelt werk ik veel samen en de afgelopen jaren, als hij me bezig zag, zei hij: 'Jij moet hoogleraar worden.' Hij is, samen met zijn collega's, belangrijk geweest voor het instellen van de nieuwe leerstoel. Ik ben altijd een voorvechter geweest van experimenteel klinisch onderzoek voor brandwonden op academisch niveau. Hoewel brandwondenzorg topklinische zorg is, wordt er in Nederland op academisch niveau nog weinig onderzoek naar gedaan.'

UW ONDERZOEK HEEFT ALS DOEL DE LITTEKENVORMING BIJ BRANDWONDEN TERUG TE DRINGEN. KUNT U, VOORDAT U DAAROP INGAAT, EERST DE STANDAARDBEHANDELING BESCHRIJVEN?

'Als standaardbehandeling bij grote brandwonden krijgt een patiënt opperhuid en een heel dun laagje van de lederhuid getransplanteerd. Die huid wordt elders bij de patiënt weggehaald. Zo'n transplantaat kan de lederhuid niet vervangen. Het lichaam maakt na een huidbeschadiging zelf geen nieuwe lederhuid en

vormt daarvoor in de plaats littekenweefsel. Het probleem van littekenweefsel is dat het de functie van gewrichten belemmert, pijn doet, jeukt en het ziet er niet mooi uit.'

ER BESTAAN INMIDDELS LEDERHUIDVERVANGERS EN DIE WORDEN OOK AL TOEGEPAST BIJ BRANDWONDENPATIËNTEN. HOE GAAT DAT IN ZIJN WERK?

'De huidvervanger die bij brandwonden het meest wordt toegepast is Integra. Dat bestaat uit gezuiverde rundereiwitten, waarvan een soort sponsje is gemaakt. Het functioneert als een soort steiger waarin nieuwe bloedvaten kunnen groeien. Vanuit zo'n driedimensionaal bouwwerk herstelt de lederhuid zich beter. En na verloop van tijd wordt het sponsje door het lichaam op natuurlijke wijze afgebroken.

De methode werkt in principe goed maar er zijn technische problemen. Je moet Integra aanbrengen in een schoon wondbed, dus voor het aanbrengen moet je al het dode weefsel wegsnijden. Cruciaal daarbij is dat er na het aanbrengen geen bloedingen meer optreden in het wondbed, want zodra er een stolsel ontstaat, pakt het materiaal niet meer. Een andere moeilijkheid is dat het sponsje is bedekt met een siliconenlaagje. Dat beschermt de wond tegen infectie en de plastisch chirurg moet het zoveel mogelijk intact laten. Maar het moet gehecht worden en door de hechtingen vormen de randen een zwakke plek waar infectie kan optreden. Het duurt drie tot vier weken voordat het sponsje is afgebroken en er voldoende bloedvaten in het sponsje gegroeid zijn om er een huidtransplantaat op te kunnen aanbrengen. Al die tijd is er infectiegevaar.

Een ander nadeel is dat de patiënt een tweede operatie moet ondergaan. Het siliconenlaagje wordt dan verwijderd en er wordt opperhuid met een dun laagje lederhuid getransplanteerd, dat elders bij de patiënt is weggehaald.'

WAT ZIJN DE RESULTATEN IN DE PRAKTIJK?

'Er is veel minder littekenvorming dan bij de standaardbehandeling, zolang er maar geen infectie optreedt. Bepalend voor het succes is dat de kliniek er voldoende ervaring mee heeft en dat is in Nederland problematisch. Een stuk Integra van 10 bij 15 centimeter kost rond de 1300 euro. Ziekenhuizen moet het uit hun eigen budget betalen en daarom wordt het weinig toegepast. We doen er in Nederland dus weinig ervaring mee op.'

U HEEFT ONDERZOEK GEDAAN NAAR EEN ANDERE METHODE. WAT BIEDT DIE VOOR VOORDELEN?

'We laten de patiënt niet meer twee operaties ondergaan. In één en dezelfde operatie waarin we de lederhuidvervanger aanbrengen, leggen we ook een opperhuidtransplantaat van de patiënt zelf op de wond. Dat kan doordat we een andere huidvervanger gebruiken, ook van rundereiwit maar zonder siliconenlaag. Het voordeel is dat de wond sneller dicht gaat. Er is dus minder kans op infectie. Helaas heeft ook onze methode een nadeel. We zijn nog niet in staat de opperhuid op de huidvervanger even snel te laten groeien als zonder deze huidvervanger. De voedingsstoffen die nodig zijn voor het groeien van de opperhuid komen uit de wondbodem. Maar de huidvervanger vormt



Hoogleraar Esther Middelkoop bekleedt de nieuwe leerstoel Huidregeneratie en Wondgenezing, ingesteld door het Rode Kruis Ziekenhuis in Beverwijk.

eigenlijk een dode laag tussen de opperhuid en de wondbodem zolang er nog geen nieuwe lederhuid is aangegroeid. De opperhuidcellen worden daardoor de eerste tijd alleen in geringe mate gevoed door het wondvocht.'

MINDER KANS OP INFECTIE IS EEN VOORDEEL. MAAR WAT ZIJN DE GEVOLGEN VAN EEN TRAGERE UITGROEI VAN DE OPPERHUID?

'Het gevolg is dat bij brandwonden deze methode niet tot minder littekenweefsel leidt. Maar bij littekenreconstructies is er wel goed resultaat; de nieuw gevormde huid is bijvoorbeeld elastischer.

Waarschijnlijk is er in een brandwond nog veel ontstekingsactiviteit, ook al wordt het wondbed eerst schoongemaakt. Door die hoge ontstekingsactiviteit wordt dood en beschadigd weefsel afgebroken, maar mogelijk wordt ook de huidvervanger daardoor afgebroken.

Bij reconstructie-chirurgie creëert de chirurg zelf een verse wond, en in een verse wond is nog weinig ontstekingsactiviteit. De huidvervanger kan zijn werk doen: er groeien nieuwe bloedvaten in van waaruit ook de opperhuidcellen gevoed worden.

Het onderzoek dat ik vanuit de nieuwe leerstoel ga leiden heeft als doel van de huidvervanger een levende

laag te maken. Dan krijgen de opperhuidcellen vanaf het eerste moment voedingsstoffen aangeleverd.'

HOE VERANDER JE EEN HUIDVERVANGER IN LEVEND WEEFSEL?

'Door een huidvervanger te maken van echte huidcellen. Die kun je kweken uit stamcellen. Stamcellen kunnen zich haast onbeperkt vermeerderen en ze kunnen uitgroeien tot verschillende typen cellen. Voor alle duidelijkheid: het gaat in ons onderzoek om volwassen stamcellen, niet om embryonale stamcellen. We gebruiken stamcellen van de patiënt zelf, want stamcellen van donoren geven afstotingsreacties.

In het lichaam zijn heel veel verschillende soorten stamcellen.

Volwassen stamcellen zijn verder ontwikkeld dan embryonale stamcellen en kunnen nog maar tot een beperkt aantal celtypen uitgroeien.

Het beste voor ons doel zijn stamcellen uit de huid, want die hebben de ideale eigenschappen. Je zou de stamcellen dus uit lederhuid van de patiënt moeten isoleren. Maar dat betekent dat je nieuwe wonden zou moeten creëren; dat lost dus niets op.

Daarom zijn we op zoek gegaan naar andere bronnen voor stamcellen en zijn uitgekomen bij onderhuids

vetweefsel. Het ligt dicht onder de huid, je kunt het gemakkelijk weghalen via liposuctie, en iedereen kan wel een paar onsjes vetweefsel missen. In het vetweefsel zitten veel cellen met stamcel-achtige eigenschappen. Het is inmiddels al mogelijk om uit deze cellen kraakbeencellen en botcellen te laten groeien.'

WAT MOET JE DOEN OM STAMCELLEN TE LATEN UITGROEIEN TOT HUIDCELLEN?

'Stamcellen reageren per definitie op hun omgeving. Of ze zich ontwikkelen tot bijvoorbeeld kraakbeencel, botcel of huidcel hangt af van het soort weefsel waarin ze zich bevinden. We brengen de stamcellen in een reageerbuis in contact met allerlei verschillende eiwitten die we maken, en bekijken hoe de stamcellen zich daarin ontwikkelen. In de literatuur zijn al veel resultaten gepubliceerd, zodat we weten in welke richting we moeten zoeken.'

HOE LANG ZAL HET DUREN VOORDAT U IN HET LABORATORIUM HUIDCELLEN KUNT MAKEN?

'Het is moeilijk in de toekomst te kijken, maar ik verwacht dat we over vijf jaar zo ver zijn dat we de eerste klinische testen kunnen doen met lederhuidvervangers met uit stamcellen opgekweekte huidcellen.'

WIE BETAALT DIT ONDERZOEK?

'We moeten telkens opnieuw geld zien te krijgen van bijvoorbeeld NWO, ZonMw, STW en SenterNovem. En de Nederlandse Brandwonden Stichting financiert een belangrijk deel van het werk.'

NU U PROFESSOR BENT, GEEFT U LEIDING AAN EEN GROEP ONDERZOEKERS. WERKT U ZELF NOG WEL EENS IN HET LABORATORIUM?

'Nee, het meeste laboratoriumwerk wordt door anderen uitgevoerd. Ik zie wel nog steeds veel patiënten, in het brandwondencentrum en daarna op het littekenspreekuur. Ik blijf ze volgen om te zien wat voor resultaten we op de lange termijn behalen bij onze patiënten.'

* Joop Rosier

NAAST HET ONDERZOEK NAAR BETERE HUIDVERVANGERS LEIDT ESTHER MIDDELKOOP OP DIT MOMENT NOG TWEE ANDERE ONDERZOEKSPROJECTEN DIE IN HET NAJAAR VAN 2007 STARTEN.

1. Beter toepassing van gekweekte opperhuidcellen

Opperhuidcellen kunnen al worden gekweekt in het laboratorium, maar transplantaten van deze gekweekte cellen slaan vaak niet goed aan. Bij uitgebreide brandwonden wordt daarom nog steeds opperhuid van de patiënt zelf gebruikt. In het transplantaat worden sneetjes gemaakt zodat het uitgerekt kan worden als een netje ('mesh graft'). Zo is met weinig transplantaat toch een groot oppervlak te bedekken. Die techniek heeft wel een prijs: er vormt zich meer littekenweefsel. In het onderzoeksproject wordt bekeken of dat tegengegaan kan worden door in de gaten van het opgerekte huidnetje gekweekte opperhuidcellen aan te brengen.

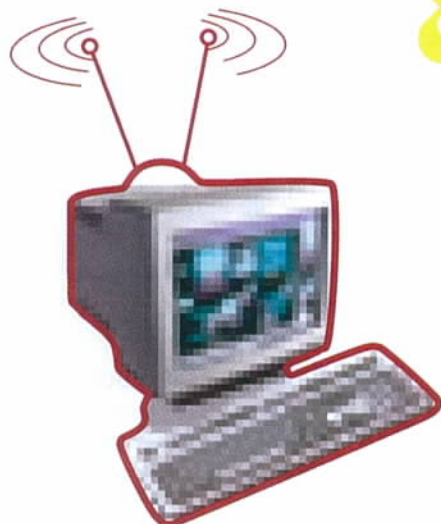
2. Effect van VAC op lederhuidvervanger

De bestaande lederhuidvervanger van rundereiwit is nog lang niet altijd met goed succes toe te passen bij brandwonden. Afhankelijk van de operatiemethode (zoals beschreven in het interview) is er een hoog infectierisico of vormt zich veel littekenweefsel. Er wordt nu onderzocht of deze huidvervanger met meer succes toegepast kan worden in combinatie met VAC-therapie (vacuum assisted closure). Van VAC-therapie is immers bekend dat het de doorbloeding stimuleert.

De beide onderzoeken worden gefinancierd door de Nederlandse Brandwonden Stichting.

CURRICULUM VITAE ESTHER MIDDELKOOP

- studie scheikunde Universiteit van Utrecht; 1989 gepromoveerd op biochemisch onderzoek - enkele jaren post-doc afdeling biochemie, AMC Amsterdam
- sinds 1992 onderzoek huidvervangende materialen, eerst in AMC Amsterdam, vanaf 1996 in Beverwijk bij het Brandwondencentrum van het Rode Kruis Ziekenhuis en de Nederlandse Brandwonden stichting
- naast eigen onderzoek initieerde en superviseerde zij tal van andere studies op het gebied van wondgenezing en littekenbehandeling
- internationaal actief in onder meer de European Tissue Repair Society (1996-2006 bestuurslid, 2003 organisator jaarlijkse congres, 2003-2004 president van deze vereniging)
- 1999-2003 hoofd onderzoeksafdeling van de Nederlandse Brandwonden Stichting; de afdeling is in 2004 opgegaan in de Vereniging van Samenwerkende Brandwondencentra Nederland (VSBN), met Esther Middelkoop als directeur onderzoek (speerpunt van het onderzoek is het voorkomen en behandelen van (brandwond)littekens, zowel medisch technisch als psychologisch).
- Vanaf 1 september 2006 tevens hoogleraar Huidregeneratie en Wondgenezing, verbonden aan de afdeling Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie van het VU Medisch Centrum te Amsterdam.



**VOOR MEER INFO
ZIE ONZE WEBSITE**

WWW.WCS-NEDERLAND.NL