

Proefschrift Artificial Skin in Burns

M. Bloemen*

Bij de genezing van diep tweede- en derdegraads brandwonden kunnen ernstige littekens ontstaan. Deze littekens zijn niet alleen ontsierend, maar kunnen ook de functie van de huid en de onderliggende gewrichten beperken. Daarnaast veroorzaken ze in de meeste gevallen pijn en jeuk. Kortom, littekens kunnen zorgen voor functionele, cosmetische en psychologische problemen. Sinds enkele decennia is de acute zorg voor ernstige brandwondenpatiënten verbeterd, hetgeen heeft geleid tot een reductie van de sterfte. Patiënten met een hoog percentage totaal verbrand lichaamsoppervlakte overleven nu veelal de acute fase, maar houden hier uitgebreide littekens aan over. Aangezien er nog geen adequate behandeling is om littekenvorming te voorkomen, houden patiënten regelmatig levenslang klachten van hun littekens. Om die reden is er tegenwoordig meer aandacht voor het uiteindelijke resultaat na brandwonden: de littekenproblematiek.

Littekenvorming

Het genezingsproces van een wond en de vorming van het litteken is een complex proces. Verschillende cellen en stoffen in de huid spelen hierbij een rol. Ontstekingscellen, fibroblasten, endotheelcellen en keratinocyten vormen samen opnieuw een matrix, bloedvaten en een epitheellaag die vanuit de wondranden groeit. Deze processen leiden tot een litteken. Een groot deel van de patiënten met brandwonden ontwikkelt echter hypertrofe littekens. Deze littekens liggen vaak verheven boven de huid, voelen stug aan en hebben een rood/paarse kleur. Patiënten geven frequent klachten aan van pijn en jeuk, naast de functionele beperkingen en de verstoorde cosmetiek. Verschillende stappen in het genezingsproces kunnen abnormaal verlopen, waardoor er hypertrofe littekens ontstaan. Het merendeel van die processen is nog niet goed verklaard. Verschillende moleculaire en cellulaire processen zijn van betekenis bij de vorming van littekenhypertrofie (7). Maar het is soms onduidelijk of deze processen oorzaak of gevolg zijn van hypertrofe littekens. Om littekenvorming te verminderen lijkt het belangrijk te zijn vroeg in het proces van wondgenezing in te grijpen. Het bestuderen van de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor littekenhypertrofie is belangrijk voor de ontwikkeling van de preventie en de behandeling ervan.

Behandelingen ter preventie van hypertrofe littekens zijn onder andere het gebruik van silicone, drukkleiding en corticosteroïden. Dit kan worden toegepast nadat de wond is genezen. Hierbij moet wel vermeld worden dat de bewijskracht voor de effectiviteit van deze behandelingen niet groot is (2). Deze behandelingen worden ook gebruikt

bij reeds bestaande hypertrofe littekens, naast lasertherapie, cryotherapie en bijvoorbeeld operaties door de (plastisch) chirurg.

Behandeling brandwonden

Een optimale wondbehandeling is onmisbaar in de brandwondenzorg, om het proces van littekenvorming te kunnen beïnvloeden. De standaardbehandeling van een diep tweede- of derdegraads brandwond is een transplantatie middels een autograft (de epidermis en een kleine gedeelte van de dermis van de patiënt zelf). Eén nadeel van deze behandeling is het ontstaan van littekens met een matige kwaliteit. Een ander nadeel is dat er bij patiënten met een groot percentage verbrand lichaamsoppervlakte, een beperkte beschikbaarheid is van gezonde huid voor transplantatie. Om deze redenen werd ruim 35 jaar geleden een gekweekte huid ontwikkeld, bestaande uit gekweekte keratinocyten (opperhuidcellen) (6). Nadelen van deze methode waren het niet goed ingroeien van de cellen, de fragiele genezen huid, de lange kweekduur en de hoge kosten van de kweektechniek.

Kunsthuid

Een aantal jaren later werd een kunstlederhuid (een dermaal substituuat) ontwikkeld (4), want inmiddels was bekend dat juist het herstel van de lederhuid belangrijk is voor de kwaliteit van het litteken. Er werd gedacht dat het gebruik van een kunstlederhuid in diepe brandwonden, (waarbij naast de epidermis ook de dermis is aangedaan), een soepeler litteken kan geven. Al jaren bestudeert onze onderzoeksgroep een dermaal substituuat dat bestaat uit rundercollageen en een elastinehydrolysaat (foto 1).



Foto 1. Het dermale substituuat peri-operatief in fysiologisch zout

Elastine zorgt voor zowel de stabiliteit als elasticiteit van de (kunstleder)huid. Deze kunstlederhuid wordt tijdens de operatie direct op de wond geplaatst, waarna deze met een autoloog huidtransplantaat wordt afgedekt. Verondersteld werd dat het litteken beter van functie en van cosmetiek zou zijn vergeleken met het resultaat na de standaardbehandeling (alleen een autoloog huidtransplantaat).

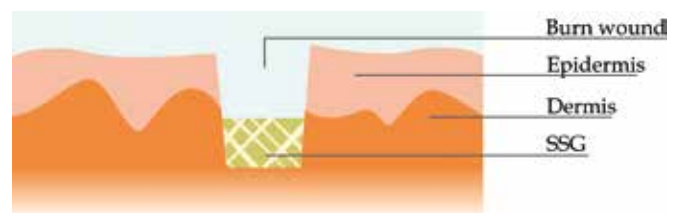
In een eerste klinische studie, die van 1996 tot 1998 in Beverwijk werd uitgevoerd, vergeleken wij de behandeling met het dermale substituuat en de standaardbehandeling (een huidtransplantaat zonder de kunstlederhuid) (8,9). Dit onderzoek werd gedaan bij patiënten met acute brandwonden en met reconstructieve littekens (dit zijn littekens van oude brandwonden die een chirurgische reconstructie ondergaan). Er deden 62 patiënten aan het onderzoek mee en het positieve effect van dermale substitutie werd aangetoond bij reconstructieve wonden; drie maanden na de operatie waren de reconstructieve littekens behandeld met de kunstlederhuid soepeler dan de littekens behandeld met de standaardbehandeling.

Bij de patiënten met acute brandwonden die behandeld waren met deze kunstlederhuid, verliep de ingroei van het huidtransplantaat iets trager en minder goed. Hierdoor werd er in deze groep mogelijk geen verschil gezien in de littekenkwaliteit. In de literatuur worden inmiddels meerdere studies beschreven met positieve resultaten na het gebruik van het dermale substituuat. Echter, de lange termijn resultaten van de kunstlederhuid waren nog niet onderzocht. Om die reden hebben we in 2008 een klinische studie uitgevoerd om de lange termijn effectiviteit van de kunstlederhuid te onderzoeken. Patiënten die van 1996 tot 1998 waren geïncludeerd in de klinische trial, werden twaalf jaar later opgeroepen voor een evaluatie van hun

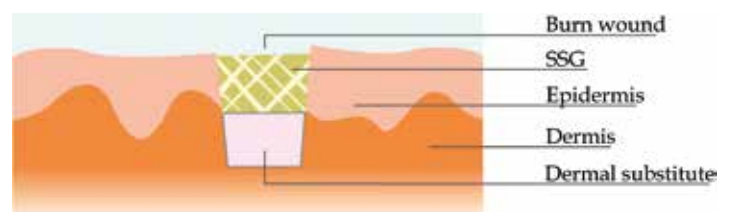
littekens (1). In deze follow-up werden meer littekenaspecten geëvalueerd dan in de originele studie en het bleek dat er nog steeds positieve effecten van de kunstlederhuid gemeten werden, voornamelijk in de groep met de reconstructie van de littekens. De reconstructieve littekens behandeld met het dermale substituuat waren bijvoorbeeld significant gladder dan de littekens die de standaardbehandeling hadden ondergaan.

In 2003 werd voor het eerst geschreven over wonden die behandeld werden met een kunstlederhuid in combinatie met negatieve druk therapie (5). Negatieve druk therapie wordt ook wel vacuümtherapie genoemd. In die studie werd een vacuümverband over de kunstlederhuid geplaatst, waarna het gehele gebied onder negatieve druk werd gezet. In de studie was de ingroei van de kunstlederhuid beter en sneller met behulp van negatieve druk therapie. Naar aanleiding van deze studie bedachten wij dat negatieve druk therapie tevens de ingroei van een huidtransplantaat bovenop een kunstlederhuid zou kunnen verbeteren in de behandeling van acute brandwonden. Onze hypothese was dat een betere ingroei van het huidtransplantaat de kwaliteit van het litteken zou kunnen

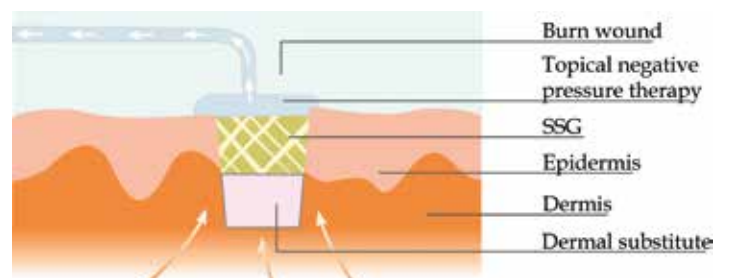
Figuur 1. Schematische weergave van een brandwond



1a. Brandwond behandeld met autograft



1b. Brandwond behandeld met autograft en dermaal substituuat



1c. Brandwond behandeld met autograft, dermaal substituuat en negatieve druk therapie

Foto 2. Brandwond op hand waarbij een experimentele behandeling is uitgevoerd



2a. Brandwond op de hand peri-operatief na excisie



2b. Het dermale substituuat op de brandwond geplaatst



2c. Autograft wordt bovenop de kunstlederhuid geplaatst



2d. De negatieve druktherapie is aangesloten

verhogen. Om dit effect te kunnen onderzoeken, startten wij in 2007 een klinische gerandomiseerde studie in de drie Nederlandse brandwondencentra (3).

In deze studie onderzochten wij vier verschillende behandelingen bij patiënten met acute brandwonden die een huidtransplantatie nodig hadden. Patiënten werden ingedeeld in een van de vier volgende behandelgroepen:

1. behandeling met een huidtransplantaat, een dermaal substituuat en negatieve druktherapie
2. behandeling met een huidtransplantaat in combinatie met een dermaal substituuat
3. behandeling met een huidtransplantaat en negatieve druktherapie
4. behandeling met alleen een autoloog huidtransplantaat.

In figuur 1 a, b en c wordt schematisch de behandeling met de standaard en met de experimentele behandeling weergegeven. Foto's 2a t/m 2d geven de behandeling middels een dermaal substituuat en negatieve druktherapie weer.

Postoperatief onderzochten wij de 'take rate' (de ingroei) van het huidtransplantaat, de wondgenezing en wondcontaminatie, maar ook bekeken we twaalf maanden na de operatie verschillende littekenaspecten, waaronder de huidelasticiteit. In de vier behandelgroepen was de 'take rate' van het huidtransplantaat zeer hoog (> 92%). De experimentele behandelmethoden toonden geen significant verlaagde 'take rate' van het huidtransplantaat of verlaagde wondepithelialisatie in vergelijking met de standaardbehandeling. De groep behandeld met negatieve

druktherapie vertoonde significant minder wonden met postoperatieve wondcontaminatie dan de andere behandelgroepen. Twaalf maanden postoperatief waren de littekens van de groep behandeld met het dermale substituuat in combinatie met negatieve druktherapie significant elastischer dan die van de andere groepen. Met andere woorden, het bleek dat de patiënten die behandeld waren met de kunstlederhuid, in combinatie met de negatieve druktherapie, een soepeler litteken hadden. De elasticiteit is belangrijk voor de functionaliteit van een litteken, vooral in gebieden nabij de gewrichten.

Samenvattend, dit proefschrift heeft zich voornamelijk gericht op de verbetering van wondgenezing en littekenvorming na brandwonden met behulp van een kunstlederhuid. Hiermee hopen wij bij te dragen aan een verbeterde zorg voor brandwonden en een toename van de kwaliteit van leven van de patiënt, echter op het gebied van littekenpreventie en behandeling zal nog veel onderzoek verricht moeten worden.

Literatuur

1. Bloemen MC, van Leeuwen MC, van Vucht NE, van Zuijlen PP, Middelkoop E. 2012 **Dermal substitution in acute burns and reconstructive surgery: a 12-year follow-up.** *Plast Reconstr Surg* 125(5):1450-9.
2. Bloemen MC, van der Veer WM, Ulrich MM, van Zuijlen PP, Niessen FB, Middelkoop E. 2009 **Prevention and curative management of hypertrophic scar formation.** *Burns* 35(4):463-75
3. Bloemen MC, van der Wal MB, Verhaegen PD, Nieuwenhuis MK, van Baar E, van Zuijlen PP, Middelkoop E. 2012 **Clinical effectiveness of dermal substitution in burns by topical negative pressure: a multicenter randomized controlled trial.** *Wound repair regen.* 20(6):797-805
4. Burke JF, Yannas IV, Quinby WC, Bondoc CC, Jung WK. 1981 **Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury.** *Ann Surg* 194(4):413-28
5. Jeschke MG, Rose C, Angele P, Fuchtmeyer B, Nerlich MN, Bolder U. 2004 **Development of new reconstructive techniques: use of Integra in combination with fibrin glue and negative-pressure therapy for reconstruction of acute and chronic wounds.** *Plast Reconstr Surg* 113(2):525-30.
6. Rheinwald JG, Green H. 1975 **Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells.** *Cell* 6(3):331-43.
7. Van der Veer WM, Bloemen MC, Ulrich MM, Molema G, van Zuijlen PP, Middelkoop E, Niessen FB. 2009 **Potential cellular and molecular causes of hypertrophic scar formation.** *Burns* 35(1):15-29
8. Van Zuijlen PP, van Trier AJ, Vloemans JF, Groenevelt F, Kreis RW, Middelkoop E. 2000 **Graft survival and effectiveness of dermal substitution in burns and reconstructive surgery in a one-stage grafting model.** *Plast Reconstr Surg* 106(3):615-23.
9. Van Zuijlen PP, Vloemans JF, van Trier AJ, Suijker MH, van Unen E, Groenevelt F, Kreis RW, Middelkoop E. 2001 **Dermal substitution in acute burns and reconstructive surgery: a subjective and objective long-term follow-up.** *Plast Reconstr Surg* 108(7):1938-46.

* *Monica Bloemen-Boot, dermatoloog in opleiding, UMC Utrecht. Eerder arts-onderzoeker, Vereniging Samenwerkende Brandwondencentra Nederland, brandwondencentrum Beverwijk*