

Inhoud

Abstract	3
Inleiding	4
1 Bouw en Functies van de huid	4
2 Fases van wondheling	4
3 Diepte-gradaties in brandwonden	5
4 De klassieke chirurgische behandeling bij brandwonden	6
4.1 Opname in een brandwondencentrum	6
4.2 Escharotomie en fasciotomie	7
4.3 Debridement	7
4.4 Wondbedekking	8
4.5 Het gebruik van huidenten	9
4.6 Het gebruik van weefselflappen	10
4.7 Het gebruik van donorhuid	11
Methodologie	12
Resultaten	13
1 De ontwikkeling van huidsubstitutie	13
2 Dermale huidsubstituten	16
2.1 Vereisten	16
2.2 Dermale substituten gebaseerd op donorhuid	18
2.2.1 Alloderm®	18
2.2.2 Surederm®	19
2.2.3 Glyaderm®	20
2.2.4 DermaMatrix®	21
2.2.5 Graftjacket®	21
2.3 Dermale substituten gebaseerd op rundercollageen	22
2.3.1 Integra®	23
2.3.2 Matriderm®	25
2.3.3 Pelnac®	25
2.3.4 Terudermis®	26
2.3.5 Renoskin®	27
2.3.6 Primatrix®	27
2.3.7 Surgimend®	27
2.4 Dermale substituten gebaseerd op varkenscollageen	27
2.4.1 Permacol®	27
2.4.2 Oasis®	28
2.4.3 E-Z-Derm®	29
2.4.4 Collamend®	29

2.4.5	Strattice®.....	29
2.4.6	XenMatrix®	29
2.5	Dermale substituten gebaseerd op hyaluronzuur.....	30
2.5.1	Hyalomatrix®.....	30
2.6	Dermale substituten gebaseerd op neonatale fibroblasten.....	30
2.6.1	DermaGraft®.....	30
2.6.2	TranCyte®.....	31
2.6.3	Hyalograft®.....	32
2.7	Synthetische dermale substituten	32
	Discussie	34
	Conclusie	38
	Referenties	39
	Bijlage 1	49

Abstract

De klassieke behandeling van brandwonden is het gebruik van partiële dikke huidenten. Vanwege het gebrek aan donorplaatsen bij sommige patiënten, zijn er in de afgelopen 30 jaar een heel aantal huidsubstituten ontwikkeld voor de behandeling van brandwonden. Niet alleen voor de behandeling van brandwonden, maar ook voor de behandeling van andere acute en chronisch open wonden zijn er een heel aantal substituten ontwikkeld, zowel epidermale, dermale als totale substituten. Deze literatuurstudie is vooral toegespitst op de nieuw ontwikkelde dermale substituten voor de behandeling van zwaarverbrande mensen. Zo bestaan er substituten gebaseerd op donorhuid, op rundercollageen, op varkenscollageen, op hyaluronzuur, op neonatale fibroblasten en volledig synthetische dermale substituten. De dermale substituten verschaffen een dermis, zodat het esthetisch en functioneel eindresultaat beter gaat zijn, dan bij enkel gebruik van een huident, zoals in de klassieke behandeling van brandwonden. De dermale substituten moeten gecombineerd worden met een epidermale bedekking om de wond te dichten. Dit kan soms eerst tijdelijk met een synthetisch afdekkend verband, maar moet uiteindelijk ‘permanent’ gebeuren met een keratinocytencultuur, of huident aangebracht in een ‘one-stage-’ of ‘two-stage procedure’.

In deze literatuurstudie worden de beschikbare producten verder uitgediept en worden de voor- en nadelen bekeken in vergelijking tot de klassieke behandeling van brandwonden. Wetenschappelijke evidentie is echter beperkt, en vooral vergelijkende studies die korte maar ook lange termijn resultaten vergelijken ontbreken momenteel nog. Daarom is het moeilijk om reeds één product naar voor te schuiven als ideaal substituut voor de behandeling van brandwonden.

Naar de toekomst toe zou men meer geavanceerde producten willen maken, die nog meer overeenkomen met natuurlijke huid en een zo optimaal mogelijk eindresultaat geven. Zo kan men bijv. melanocyten, adipocyten, endotheelcellen en cellen van sebunklieren en haarfollikels toevoegen. Het grote nadeel van deze geavanceerde producten is dat de productie zeer veel tijd in beslag neemt. Ze kunnen daarom alleen worden toegepast in de behandeling van chronische wonden, zoals bijv. veneuze ulcera, maar niet in de behandeling van acute wonden, zoals brandwonden. Voor deze behandeling zijn producten ‘off the shelve’ nodig. Het ideale product, geschikt in iedere situatie en voor ieder soort wond bestaat daarom ook nog niet. Het lijkt allemaal veelbelovend, maar er is nog een lange weg te gaan.

Inleiding

1 Bouw en Functies van de huid

De huid is opgebouwd uit drie lagen: de epidermis, de dermis en de subcutis, die elk bestaan uit verschillende typen cellen.

De epidermis is ongeveer 0.1 mm dik. Op de handpalmen en voetzolen is deze dikker, ongeveer 0.8-1.4 mm. De meest voorkomende cellen zijn de keratinocyten, die het eiwit keratine aanmaken. Daarnaast komen ook nog melanocyten, merkelcellen en langerhanscellen voor in de epidermis. De epidermis bestaat uit 4 lagen: stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum en stratum corneum, met allemaal een verschillende graad van maturatie van het keratine. De epidermis kan regenereren en de regeneratie is afhankelijk van de residuen van epidermale cellen die diep in de dermis liggen en van de randen van de wond.

De dikte van de dermis varieert van 3 mm op de rug, handpalmen en voetzolen, tot 0.6 op de oogleden. De dermis bestaat uit 2 lagen: de papillaire dermis en de reticulaire dermis. Het is voornamelijk opgebouwd uit een matrix van collageen, elastine en hyaluronzuur. De meest voorkomende cellulaire component is de fibroblast, maar ook bloed- en lymfevaten, zenuwen, spieren, zweetklieren, talgklieren, haren en immuuncellen zoals mastcellen en lymfocyten komen er in voor. De dermis zorgt voor de elasticiteit en mechanische integriteit van de huid en kan niet regenereren.

De subcutis is voornamelijk opgebouwd uit vet, maar ook uit bloedvaten en zenuwen. Het dient als vetopslag en geeft isolatie. [8,15]

De huid heeft verschillende belangrijke functies. De belangrijkste daarvan zijn: een barrière vormen tegen het verlies van teveel warmte en vocht. Daarnaast vormt het ook een barrière tegen infecties, chemicaliën, UV-straling, wrijving en druk. De huid speelt ook een belangrijke rol in de synthese van vitamine-D en de sensatie van pijn, temperatuur en druk. Ook speelt de huid een belangrijke rol in de presentatie van antigenen en daarmee een immunologische reactie. Tot slot speelt de huid een belangrijke rol in de wondheling. [55-56]

2 Fases van wondheling

De eerste fase van wondheling is de exsudatieve- of onstekingsfase. In de acute fase treedt er door de vrijlating van cytokines vasodilatatie op, met een vermindering van de capillaire druk en daarmee een vermeerdering van vocht in het omliggend weefsel. De celverbindingen tussen de endotheelcellen nemen af en rode bloedcellen en bloedplaatjes migreren gemakkelijk vanuit de bloedbaan naar het

wondgebied. De bloedplaatjes synthetiseren fibrinogeen en chemotactische factoren, waardoor er bloedstolling optreedt en verschillende soorten witte bloedcellen worden aangetrokken, om vreemde partikels, dood weefsel en bacteriën te fagocyteren. Deze fase duurt ongeveer 3 dagen, maar kan door veel factoren worden beïnvloed.

In de tweede fase, de proliferatieve- of granulatiefase, worden er nieuwe bloedvaten en bindweefsel gevormd. Dit gebeurt door ingroei van fibroblasten en endotheelcellen vanuit de wondranden naar het wondbed. De fibroblasten produceren vervolgens collageen en elastine en zo ontstaat er een nieuwe bindweefselmatrix. De ingroeïende endotheelcellen vormen nieuwe capillairen voor de aanvoer van zuurstof en voedingsstoffen en zijn dus essentieel in de verdere wondheling.

De derde fase in de wondheling is de reparatieve-, of remodelling-, of maturatiefase. Hierin treedt er bindweefselreorganisatie, wondcontractie en epithelisatie op. Na de verhoogde productie van collageen in de proliferatieve fase, gaat het collageen remodelleren, waardoor de weefselsterkte toeneemt. De fibroblasten beginnen te differentiëren tot myofibroblasten, waardoor de wondranden gaan samentrekken, om de wond te kunnen sluiten. Tot slot beginnen de epitheelcellen vanuit de wondranden te prolifereren en bedekken uiteindelijk de gehele wond. [56,100]

3 Diepte-gradaties in brandwonden

Bij een eerste graads brandwond is enkel de epidermis beschadigd. De huid ziet rood, gezwollen en is pijnlijk. Er zijn geen blaren. Bij een eerste graads verbranding (enkel epidermis), treedt er genezing op door middel van migratie van keratinocyten uit de periferie van de wond, door migratie uit overblijfselen van het stratum basale in de basis van de wond en door migratie uit de dermis. Op deze manier kan de hele epidermis volledig regenereren. Deze spontane genezing neemt 3-4 dagen in beslag.

Bij een oppervlakkige tweedegraads brandwond, is er weefseldestructie tot het niveau van het bovenste gedeelte van de dermis en de adnexen. Er is roodheid, blaarvorming, exsudatie en veel pijn. Wanneer de verbranding oppervlakkig is (2e graads) dan blijven er voldoende epidermale cellen over in de adnexen, om te kunnen regenereren en de wond te kunnen sluiten. Deze wonden genezen spontaan in 2 tot 3 weken en er is geen hypertrofische littekenvorming.

Bij een diepe tweedegraads brandwond, is er weefseldestructie tot onder het niveau van de talgklieren. Er is roodheid, blaarvorming, weinig exsudatie en weinig pijn. Er is spontane heling na 3 weken. Het genezingsproces gaat echter wel gepaard met contractie van het wondbed en het ontstaan van littekenweefsel.

Bij een derdegraads brandwond, is er volledige necrose van de epidermis en dermis. De huid vertoont een lederachtig aspect. Er is geen pijn en gevoel meer. Door de volledige destructie van epidermis, dermis en subcutis treedt er een proliferatie op van granulatieweefsel, om de wond te bedekken als

defensiemechanisme tegen infectie. Granulatieweefsel is echter geen stap naar regeneratie of wondgenezing. Fibroblasten die prolifereren in het granulatieweefsel, produceren veel collageen en differentiëren later tot contractiele myofibroblasten, welke de wondranden samentrekken, zodat de keratinocyten uit de wondranden kunnen prolifereren en de wond bedekken. Contractie is onvoldoende in wonden die groter zijn dan een diameter van 2 cm, waardoor de wond niet bedekt kan worden door keratinocyten vanuit de periferie en waardoor het een chronische open wonde wordt. Hiervoor is chirurgisch herstel nodig. Vaak zal men echter al eerder overgaan tot chirurgisch herstel, aangezien genezing met blijvende contracturen niet functioneel en esthetisch zijn.[8,15,100]

4 De klassieke chirurgische behandeling bij brandwonden

Patiënten met brandwonden zijn dikwijls patiënten met meerdere letsels en comorbiditeit vanwege rookinhalatie en overtollig vochtverlies. Bepaalde brandwonden, zoals circulaire brandwonden, chemische brandwonden en elektrische brandwonden vergen onmiddellijke chirurgische behandeling. Doch dit is niet altijd mogelijk aangezien de patiënt eerst gestabiliseerd moet worden. De vulling en ventilatie moeten eerst adequaat gebeuren, pas daarna kan men de brandwonden behandelen. [54]

4.1 Opname in een brandwondencentrum

Brandwonden kunnen systemische effecten veroorzaken, zoals: inflammatoire reacties, temperatuursdaling en vochtverlies, oedeem, verhoogd metabolisme, weefselnecrose en leiden ook tot een verhoogd risico op infectie. Daarom is het nodig deze ernstig verbrande patiënt op te nemen in een gespecialiseerd brandwondencentrum. Deze opnamecriteria zijn zowel patiënt gerelateerd, als brandwonde gerelateerd. Jonge kinderen, oudere patiënten, immuungecompromitteerde patiënten, chronisch zieken en patiënten met andere ziekten en/of trauma zijn veel gevoeliger voor comorbiditeiten, dus worden sneller opgenomen in een gespecialiseerd brandwondencentrum. Ook patiënten met tweedegraads of derdegraads brandwonden van tenminste 10% van hun lichaamsoppervlakte, moeten worden opgenomen in een brandwondencentrum. Patiënten met brandwonden in gezicht, handen, voeten, perineum en gewrichten worden best in een brandwondencentrum opgenomen voor behandeling, aangezien dit functioneel en esthetisch herstel essentieel zijn. Er wordt ook overgegaan tot opname indien wondheling na 2-3 weken niet is opgetreden. Tot slot moeten diepe (bijna-) circulaire brandwonden, elektrische brandwonden en chemische brandwonden ook doorverwezen worden voor gespecialiseerde zorg in een brandwondencentrum.

Na opname wordt de patiënt grondig gewassen en al het vuil en loszittende huid worden verwijderd.

Vervolgens wordt de ernst van de brandwonden ingeschat, zowel diepte als totale oppervlakte. Deze inschatting van de diepte gebeurt klinisch. Een meer betrouwbare inschatting van de diepte van de brandwonden, kan via een "Laser Doppler Imaging". Hiermee wordt de doorbloeding van de huid gemeten.

Zwaar verbrande patiënten hebben een intensieve verzorging nodig. Ze verliezen immers veel vocht en hebben een grote inflammatoire reactie. Vanwege de grote kans op infectie hebben de patiënten nood aan behandeling met antiseptica. Antibiotica worden niet routinematig ingediend, maar enkel indien er tekens van infectie zijn, bij voorkeur geleid door een antibiogram.

Het tijdstip van de eerste chirurgische ingreep varieert van centrum tot centrum en hangt af van het beleid in het brandwondencentrum. Bij voorkeur worden diepe brandwonden gedebrideerd binnen de eerste 3-5 dagen na opname. [54]

4.2 Escharotomie en fasciotomie

Ter preventie (of behandeling) van een compartimentsyndroom vereisen (bijna-) diepe circulaire brandwonden een escharotomie, of fasciotomie. Bij een escharotomie maakt men incisies in de 'eschar' (= korst die wordt gevormd door coagulatie). Bij een fasciotomie maakt men nog diepere incisies tot in de fascia van de spier. Zo wordt de druk weggenomen, die ontstaat door oedeemvorming, waardoor de doorbloeding kan verhinderd worden en een zenuw schade kan optreden. De indicatie voor een escharotomie of fasciotomie is niet altijd gemakkelijk. Als de perifere pulsaties verdwenen zijn, moet met dit zeker uitvoeren, maar sommige chirurgen doen het al eerder. Het grote nadeel van een escharotomie en fasciotomie zijn de grote littekens die hierdoor ontstaan, voornamelijk wanneer deze te diep zijn. Er moet dus een goede beslissing worden gemaakt voor het uitvoeren van een escharotomie. Deze keuze wordt daarom best door een ervaren chirurg gemaakt.

Elektrische brandwonden vereisen soms ook een fasciotomie en verder onderzoek, aangezien elektrische brandwonden soms zeer diep kunnen zijn.

Bij chemische brandwonden is een snel debridement belangrijk, om te voorkomen dat de achtergebleven producten nog verdere schade aanrichten. [54]

4.3 Debridement

Vroeg debridement is noodzakelijk, aangezien necrotisch weefsel een perfect milieu vormt voor microbiële infectie. Sommige chirurgen geven de voorkeur aan debridement binnen de 24 uur, maar een uitstel van 48-72 uur kan gunstiger zijn, omdat men dan de patiënt eerst volledig kan stabiliseren en de diepte van de brandwonde beter kan bepalen, om zo eventuele onnodige chirurgische ingrepen kan voorkomen.

Per uitgevoerde ingreep kan men ongeveer 10-15% van het oppervlak met diepe brandwonden debrideren. Iets meer als de patiënt stabiel is en het bloedverlies kan verdragen. Er kunnen ongeveer 1-2 ingrepen per week worden verricht. Bij de excisie wordt rekening gehouden met de dermatomen.

Avulsie, zijnde de volledige verwijdering van epidermis, dermis en de subcutane laag tot op de spierfasciën, wordt niet frequent uitgevoerd, vanwege het verlies van gezond weefsel en het onesthetisch resultaat. [54]

4.4 Wondbedekking

De wond moet zo snel mogelijk bedekt worden om overtollig verlies van vocht, elektrolyten, eiwitten en warmte tegengaan. Wanneer men de wond sluit krijgt men ook primaire wondgenezing en geen secundaire wondgenezing door contractie.

Onmiddellijke sluiting van de wond kan door het gebruik van huidenten, afdekkende verbanden en donorhuid. Afdekkende verbanden en donorhuid moeten vervangen worden en vormen dus maar een tijdelijke oplossing in afwachting van een beter alternatief zoals bijvoorbeeld een huident (zie verder).

De specifieke behandeling van de brandwond hangt af van de diepte van de wond. Een eerste graads brandwond vergt een hele andere aanpak dan een derde graads brandwond. Ook is de behandeling afhankelijk van de plaats van de brandwonde en de hoeveelheid brandwonden verspreid over het lichaam. Bij de behandeling kan men gebruik maken van verschillende producten, die op verschillende manieren het wondherstel verbeteren. Tijdelijke bedekkingen werken door het verschaffen van een ideaal wondmilieu. Groeifactoren en cytokines werken door het ondersteunen van de intrinsieke herstelcapaciteiten. Huidsubstituten werken door het vervangen van de beschadigde huid.

Eerste graads en oppervlakkige tweede graads brandwonden

Aangezien deze brandwonden spontaan genezen en geen littekens nalaten is hierbij geen chirurgie nodig. Men behandelt deze wonden topisch met bacteriostatische/bactericide zalven, zoals flammazine® en flammacerium®, om kolonisatie en daarmee vertraging van de wondheling tegen te gaan. Flammazine®/Flammacerium® werkt ook verkoelend, pijnstillend en ontstekingsremmend. Bovenop deze zalf/crème brengt men niet-inklevende verbandmiddelen aan, zoals bijv. een vetverband. Amnion wordt in de westerse wereld niet meer gebruikt. De behandeling van eerste graads en oppervlakkige tweede graads brandwonden wordt verder niet besproken in mijn masterproof.

Diepe tweedegraads en derdegraads brandwonden

Hoewel er bij deze wonden soms nog mogelijkheid is tot spontane genezing, worden deze wonden chirurgisch behandeld. Dit omdat een spontane genezing gepaard gaat met een functioneel en

esthetisch slechter resultaat. Daarnaast is er een grote kans op infectie en directe wondsluiting beperkt de kans op infectie aanzienlijk.

Zeer diepe brandwonden

Zeer diepe brandwonden met blootstelling van bot en neuro-vasculaire structuren worden het best behandeld met weefselflappen. (Zie verder). [26,54]

4.5 Het gebruik van huidenten

Een huident, ook wel genaamd 'autograft' is een stuk huid afgenomen van het lichaam van de patiënt zelf. Dit kan op twee manieren, bij een partiële dikte huident, in het Engels genaamd 'split-thickness skin graft' wordt maar een gedeelte van de dermis mee weggenomen, bij een volle dikte huident, in het Engels 'full-thickness skin graft' genaamd, wordt heel de dermis mee verwijderd. De huident is volledig afhankelijk van de plaats waarop het wordt gelegd, voor overleving. Eerst overleeft de huident door osmose, vervolgens door de ingroei van bloedvaten, met uitwisseling van metabolieten. Op de plaats waar de huident afgenomen is, de donorplaats, in het Engels genaamd 'donor-site', ontstaan zelden pigmentatie en hypertrofische littekens. De voorkeursplaatsen als donorplaats zijn dij en bil, maar dit is afhankelijk van de beschikbaarheid en de plaats van de brandwond. Voor aangezichtswonden worden meestal volle dikte huidenten gebruikt, aangezien dit leidt tot minder littekenvorming en wondcontractie. Een dikkere dermale laag wordt geassocieerd met minder contracturen, en daarom leiden volle dikte huidenten tot minder contracturen dan partiële dikte huidenten. Toch worden meestal partiële dikte huidenten gebruikt, aangezien een dikkere autograft leidt tot meer morbiditeit ter hoogte van de donorplaats. De donorplaats van een volle dikte huident moet ook gesloten worden, bij voorkeur primair (bijv. thv de lies, achterkant oor, of onderbuik). De huident moet ook zo dun mogelijk gehouden worden aangezien het aantal donorplaatsen voor partiële dikte huidenten vaak beperkt is en daarom soms meerdere keren gebruikt moeten worden ('recropping'). Gezien de beperkte beschikbaarheid van donorplaatsen en de mogelijke morbiditeit, kan men de partiële dikte huidenten door een 'mesher' halen. Deze machine maakt gaatjes in de huid, waardoor het uit elkaar getrokken kan worden en een veel grotere oppervlakte kan bedekken. Ook kan bloed en vocht door de gaatjes naar buiten, waardoor er minder kans is op loslating van de huident. De genezing zal echter trager verlopen en het esthetisch resultaat zal minder goed zijn. Daarom maakt men voor brandwonden in het aangezicht en op de handen liever geen gebruik van 'gemeshde huidenten'.

Patiënten met minder dan 40% verbranding van hun totale lichaamsoppervlak, kunnen behandeld worden met huidenten. Bij een verbranding van 60% van het totale lichaamsoppervlak worden de wonden bedekt door partiële dikte huidenten afgenomen op donorplaats (bv. bovenbeen, rug...),

eventueel meermalig na heling van de donorplaats ('recropping'). In de tussentijd kan men de wond bedekken donorhuid, of synthetische afdekkende verbanden. Het nemen van deze partiële dikte huiden geeft naast kans op infectie van de donorplaats, ook aanleiding tot extra pijn en soms hypertrofische littekenvorming, pigmentatieveranderingen en blaarvorming thv de donorplaats. Dit is in direct verband met de dikte van de genomen huiden. Bij meermalig gebruik van donorplaats is het risico op hypertrofische littekens en pigmentatieverschillen veel groter, waardoor er een grotere kans is op een functioneel en esthetisch suboptimaal resultaat. De helingstijd van de donorplaats (wachtijd voor 'recropping') heeft veel nadelen, namelijk hoe langer de wondheling, hoe langer het infectierisico, hospitalisatieduur etc. Door de quasi afwezigheid van dermis, worden de esthetische en functionele resultaten erg beperkt door littekenvorming, pigmentatieverschillen en contracturen. Bij brandwonden van een totale lichaamsoppervlakte van meer dan 60% is het praktisch onmogelijk om enkel te kunnen behandelen met huiden. Bij bepaalde patiëntgroepen worden de donorplaatsen ook beter beperkt. Bijv. bij jonge patiënten, oudere patiënten en patiënten met systemische aandoeningen of rookinhalatie. Deze patiënten zijn veel gevoeliger voor infecties, tolereren grote open wonden minder goed en krijgen vaker complicaties. Bij oudere patiënten is de huid ook veel dunner en zal het afnemen van partiële dikte huiden ook veel moeilijker zijn. Bovendien geneest de huid van oudere patiënten veel moeilijker, waardoor men het gebruik partiële dikte huiden zoveel mogelijk zou moeten vermijden. [15,33,41,54,57,100]

4.6 Het gebruik van weefselvallen

Naast het gebruik van de vrije huiden, kan men gebruik maken van weefselvallen. Dit wordt voornamelijk gedaan wanneer het letsel te weinig gevasculariseerd is om een huiden te kunnen voeden en laten overleven. Daarnaast wanneer er beweegbare structuren, zoals pezen, moeten worden bedekt die niet zouden glijden onder een huiden of waarop een huiden niet zou aangroeien. Weefselvallen worden ook gebruikt, om een caviteit, of perforerende wond te kunnen vullen, om een beter esthetisch resultaat te bekomen. Wanneer belangrijke structuren zoals zenuwen, bloedvaten etc. bloot komen te liggen maakt men ook gebruik van weefselvallen.

Er bestaan vrije vallen en gesteelde vallen. De vascularisatie van de vrije vallen is gekend en de flap wordt volledig van zijn donorplaats weggenomen en vervolgens gehecht aan arteriën en venen op het wondbed. De gesteelde vallen blijven via een pedikel verbonden. Via deze pedikel krijgt de flap bloedtoevoer en soms innervatie. Er bestaan verschillende soorten vallen: willekeurige vallen, waarvan de vascularisatie niet bekend is, axiale vallen, waarvan de vascularisatie wel bekend is, fascio-cutane vallen die spierfasciën bevatten, en spiervallen, welke nog een epidermale bedekking vereisen. Als een gesteelde flap volledig geheeld is op zijn nieuw aangebrachte plaats, kan de pedikel worden verwijderd, of worden teruggeplaatst naar zijn oorspronkelijke lokalisatie. De donorplaats van

de flap wordt primair gesloten, of via een huident.

Door het gebruik van weefselflappen kunnen hypertrofische littekens en contracturen voorkomen worden. Het gebruik van weefselflappen is eveneens beperkt door het gebrek aan donorplaatsen en soms vanwege de beperkte afstand die ze kunnen afleggen door de aanwezigheid van hun pedikel. [54,56]

4.7 Het gebruik van donorhuid

Bij een gebrek aan huidenten kan men de wond dichtten met donorhuid, ook wel genaamd 'allograft'. Deze huid kan afkomstig zijn van overleden mensen (de zogenaamde lijkenhuid of kadaverhuid). Donorhuid kan viabel of non-viabel zijn, viabele donorhuid bevat nog levende cellen, zoals keratinocyten, fibroblasten, endotheelcellen en langerhanscellen. Non-viabele donorhuid is behandeld met glycerol, ethyleen oxide, γ -straling, of is gevriesdroogd.

Donorhuid is echter geen permanente bedekking, maar een tijdelijke bedekking. De voordelen van donorhuid zijn, dat het direct beschikbaar is en dat het relatief goedkoop is. De nadelen zijn, de kans op ziekteoverdracht, schaarsheid en de uiteindelijke afstoting. De eerste dagen wordt het niet afgestoten vanwege de algehele pathologische immuunsuppressie van de patiënt na een zware verbranding. Ziekteoverdracht kan men beperken door de donorhuid te screenen, maar de overdracht van hepatitis en HIV kunnen niet altijd uitgesloten worden.

De donorhuid zal meerdere malen opnieuw moeten worden aangebracht, aangezien het wordt afgestoten. Om de afstotingsreactie te verminderen, schaaft men de epidermis met zijn meeste immunogene componenten eraf. Hierbij gaat er ook een stukje van de dermis mee en de basale membraan gaat verloren, waardoor de kans op littekenvorming en blijvende contracturen weer groter wordt.

Naast het gebruik van donorhuid van mensen, kan men ook donorhuid gebruiken van dieren, de zogenaamde xenografts. [15-16,20-21,32-33]

Methodologie

Voor de literatuurstudie werd er gebruik gemaakt van wetenschappelijke publicaties verkregen via PubMed, of co-promoter. Zoektermen die o.a. gebruikt zijn: Artificial skin, dermal substitutes, skin substitutes, skin replacement, artificial dermis etc. Daarnaast werd er gezocht via productnamen en namen van auteurs.

Eerst werd de zoektocht beperkt tot wetenschappelijke studies enkel op patiënten met brandwonden en niet op diermodellen. Maar al snel bleek dat dit perspectief veel te smal was en dat er veel breder gezocht moest worden. Studies over dermale substituten getest op diermodellen, maar ook studies over de ontwikkeling van dermale substituten werden eveneens geïncludeerd.

De zoektocht was initieel beperkt tot enkel dermale 'permanente' substituten, gebruikt in de brandwondenzorg. Ook dit bleek een te smal perspectief, aangezien sommige producten gecommmercialiseerd zijn als 'tijdelijk', maar wel degelijk kunnen dienen als 'permanent' substituuut. Daarnaast zijn bepaalde producten gecommmercialiseerd als substituuut voor bijv. veneuze ulcera, aangezien patiënten met veneuze ulcera veel talrijker zijn dan patiënten met brandwonden, dus commercieel interessanter. Deze substituten kunnen echter even geschikt zijn voor patiënten met brandwonden, of misschien zelfs beter. Daarom werd ook dit in een bredere context bekeken.

Uiteindelijk werd er dus gebruik gemaakt van case-reports, originele studies en review-artikelen in een breed perspectief over epidermale, dermale en totale substituten in het gebruik van grote open wonden, zowel acute als chronische wonden.

Tot slot werd eveneens gebruik gemaakt van meer algemene wetenschappelijke literatuur over brandwonden (Bv. chirurgische behandeling, conservatieve wondbehandeling, epidemiologie....).

Resultaten

1 De ontwikkeling van huidsubstitutie

Directe wondsluiting is zeer belangrijk. Wondsluiting kan bekomen worden door middel van tijdelijke en/of permanente bedekkingen. Afdekkende verbanden worden in het Engels ook wel 'wound dressings' genoemd. Ze bestaan uit natuurlijke componenten, zoals honingzalven en alginaten, of uit biologische componenten, zoals donorhuid en amnion. Aangezien er bij donorhuid en amnion allogene cellen aanwezig zijn, zal er een immuunreactie optreden na een aantal dagen. Deze tijdelijke verbanden gaan echter de wondheling wel stimuleren door de secretie van cytokines en groeifactoren. Daarnaast zijn er zijn synthetische dressings. Permanente bedekkingen worden opgenomen door de wond en uiteindelijk na verloop van tijd afgebroken en volledig vervangen door lichaamseigen componenten. Ze optimaliseren de condities voor weefselgroei en wondheling. De bedekkingen kunnen enkel epidermaal, of enkel dermaal zijn, maar ook zowel epidermaal als dermaal, genaamd: totale substituten. Of een product nu enkel dient als een 'wound dressing' of enkel als een permanente bedekking, is moeilijk te bepalen, aangezien één bedrijf een product kan typeren als 'dressing' en een ander bedrijf weer als 'permanent', dit vanuit eigen belangen. Bovendien betekent permanent ook niet altijd permanent, aangezien het na enkele weken ook volledig afgebroken kan zijn. [15-16,20-21,26]

De gouden standaard in de behandeling van brandwonden was en is nog altijd, het gebruik van huidenten. Toch is, zoals in de inleiding al aangegeven, de beperkende factor, het gebrek aan huidenten. Hierdoor is men in de afgelopen eeuw op zoek gegaan naar betere alternatieven. Het gebrek aan huidenten was niet de enige reden in de evolutie van de dermale substituten. In de loop van de jaren verschoof de doelstelling van het verlagen van de mortaliteit in de richting van het verhogen van de kwaliteit van leven. Dit voornamelijk door het creëren van een verbeterde functionaliteit en esthetiek. Huidenten alleen, genezen namelijk vaak men hypertrofische littekens en contracturen, wat het functioneel en esthetisch resultaat beperkt. [5,14,17]

De zoektocht naar behandelingen voor grote open wonden is al honderden jaren bezig. Er is bekend dat oude beschavingen, 'dressings' of huidflappen gebruikten om weefsel te bedekken. Paul Bert (1863) was de eerste die ontdekte dat overleving van de huident enkel mogelijk was door middel van neovascularisatie. Van Reverdin (1871) is bekend dat hij de eerste was die 'autografts' en 'allografts' gebruikte. Girdner (1881) en Thiersch (1886) waren de eersten die huidenten specifiek gebruikten voor de behandeling van brandwonden. Aan het begin van de 20ste eeuw beschreven Schone (1906), Lexer (1911) en Padgett (1932) de gebrekkige overleving van 'allografts' en 'xenografts' na transplantatie bij mensen. Wentscher (1903), Billingham en Medawar (1952) zochten naar een goede

methode om ‘allografts’ te kunnen bewaren. Billingham en Medawar ontdekten ook dat ‘allografts’ worden afgestoten door de aanwezigheid van humorale antilichamen als reactie op aanwezige antigenen. Verder onderzoek in de jaren 50 en 60 leidde tot het gebruik van donorhuid, zoals wij deze nu kennen. Dit o.a. dankzij Mowlem (1952), Zaroff (1966) en Jackson (1972). [32-33]

Doch vanwege zijn vele nadelen en beperkte beschikbaarheid is donorhuid ook geen perfect alternatief. Daarom werd er verder gezocht naar betere alternatieven. In de jaren 70 is men dan begonnen met het kweken van keratinocyten als epidermaal substituut. Men kan zowel autologe als allogene keratinocyten in cultuur brengen. Voordelen van het kweken van keratinocyten zijn, dat het grote oppervlakten kan bedekken zonder nood te hebben aan een grote donorplaats. Een kleine biopsie is immers voldoende om de keratinocyten te kunnen kweken. Daarom wordt deze epidermale bedekking dikwijls gebruikt bij aanwezigheid van brandwonden met een totale oppervlakte groter dan 60% van de totale lichaamsoppervlakte. De nadelen zijn, dat men drie weken moet wachten op de cultuur, de hoge kostprijs, kans op infectie en de arbeidsintensiviteit. Bovendien zijn de keratinocytenculturen erg fragiel door het ontbreken van een basale membraan en doordat er geen dermis is en geen basale membraan is, hechten ze ook onstabiel aan de wonde en genezen ze met littekenvorming en contracturen. Wat esthetisch en functioneel een probleem oplevert. In vergelijking tot de klassieke behandeling met huidenten, ontstaan er wel minder hypertrofische littekens. Blaarvorming treedt ook dikwijls op en zal vaak ook na volledige genezing blijven ontstaan.

Epicel® is een voorbeeld van gekweekte autologe keratinocyten, ontwikkeld door ‘Genzyme Tissue Repair Corporation’ en is al sinds 1988 op de markt.

Men kan ook gebruik maken van neonatale voorhuid, haarfollikels (Epidex®), of chirurgische resecties, zoals bijv. borstverkleiningen, om keratinocyten in cultuur te brengen. Het nadeel hiervan is dat deze na verloop van tijd een immuunreactie zullen opwekken en dat er kans is op ziekteoverdracht. Wanneer allogene keratinocyten van neonatale voorhuid in cultuur worden gebracht, wordt dit niet meteen afgestoten. Dit door de afwezigheid van langerhanscellen en dus expressie van antigenen en door de aanwezigheid van een pathogene immuunsuppressie bij de patiënt. De keratinocyten zullen langzaam vervangen worden door eigen keratinocyten. Deze vervanging begint al een week na applicatie. De allogene keratinocyten dienen niet echt als weefselvervanging, maar als stimulus voor genezing, aangezien het groeifactoren bevat. Hierdoor kan men het niet zien als een permanent substituu

Nog enkele voorbeelden van epidermale bedekkingen zijn: Laserskin®, Cellspray®, Bioseed-S®, ReCell® en TransCell®. [1,8,10,16,23-24,26,33]

Naar aanleiding van het kweken van keratinocyten als epidermale bedekking, probeerde men vervolgens een dermaal substituut te maken, aangezien de vele nadelen van de keratinocytenculturen

te danken waren aan het ontbreken van een dermale component. Immers, een goed huidsubstituut verbetert niet alleen de overleving, maar behoudt ook de functie van een gewricht en zorgt voor een esthetisch mooi resultaat.

Allereerst probeerde men om donorhuid niet immunogeen te maken. Men probeerde de immunogene reacties te vermijden door gebruik te maken van hoge dosissen immunosuppressiva (cyclosporine). Doch dit gaf veel bijwerkingen, zodat men zocht naar een andere oplossing. Cuono verwijderde vervolgens de epidermis via abrasie enkele dagen na aanbreng van de 'allograft' op het wondbed, aangezien de epidermis de meeste immunogene stoffen bevat. Hier bovenop konden dan keratinocyten culturen aangebracht worden. Doch vanwege moeilijkheden is de procedure en persisterende immuunreacties, werd gezocht naar een beter alternatief. Bij een volgende methode werden kleine huidtenten in de tussenruimtes van een donorhuid geplaatst. Op die manier kan de huidtent de wond langzaam helen, waarbij in de tussentijd, de donorhuid langzaam wordt afgestoten. Dit heet de 'intermingled methode'.

Omdat dermaal weefsel niet homogeen is, maar opgebouwd is uit zowel cellulaire componenten, (fibroblasten, endotheelcellen) als matrix materialen (elastine, collageen, hyaluronzuur), probeerden Yannas en Burke (1980) in deze wetenschap een dermale vervanging te produceren. Dermale substituten functioneren namelijk door het verschaffen van een matrix en kunnen zowel acellulair, als cellulair zijn. De matrix moet stabiel zijn, niet-immunogeen en snelle vascularisatie toelaten. De hoofdcomponent is meestal de fibroblast. Deze cel groeit goed in cultuur en is in tegenstelling tot keratinocyten, niet immunogeen. Bij aanwezigheid van fibroblasten is het substituut metabool actief, vanwege de productie van cytokines en materialen voor de extracellulaire matrix.

Eerdere studies hadden al aangetoond, dat collageen kan gebruikt worden als tijdelijke wondbedekking. Collagenen geven sterkte en flexibiliteit zonder over een hoge antigeniciteit te beschikken. Grillo en Gross (1962) ontdekten dat men door het collageen te 'cross-linken' een stabielere matrix kon bekomen, doordat het collageen minder snel afgebroken wordt. Natuurlijk collageen, bv van runderen, is ook stabiel dan synthetisch geproduceerd collageen, dat na 7 dagen al afgebroken wordt. Andere belangrijke onderdelen van de dermale matrix zijn elastine dat sterkte en elasticiteit geeft en hyaluronzuur dat structuur geeft. Yannas en Burke (1980) maakten gebruik van rundercollageen met glycosaminoglycanen dat dient als een matrix voor de ingroei fibroblasten. Dit is momenteel gecommercialiseerd als Integra®.

Aangezien Integra® duur is en zeer arbeidsintensief vanwege het moeilijke gebruik, zocht men naar goedkopere alternatieven die gebruiksvriendelijker waren. Enkele jaren later kwam Biobrane® op de markt. Dit is een dressing. Het is tweelagig bestaande uit een nylon gedeelte gebonden aan een dunne laag van siliconen, die weer gecoat is aan varkenscollageen type 1 om adhesie aan het wondbed mogelijk te maken. Het ondersteunt de wondsluiting, de fibrovasculaire ingroei en zorgt voor elasticiteit. De siliconen zijn semipermeabel. Het wordt ook wel gebruikt als cover over 'gemeshde autografts'. [1,4,8-9,13,15,17,19-20,25-26,33]

Na het ontstaan van dermale substituten begonnen Bell en zijn collega's een totaal substituu te ontwikkelen, genaamd Apligraf®. Dat is opgebouwd uit een dermale component van levende humane dermale fibroblasten van neonatale voorhuid, die op rundercollageen type 1 werden aangebracht, met daar bovenop, een epidermale component van humane keratinocyten van neonatale voorhuid in cultuur. Het is metabool, morfologisch en biochemisch gelijk aan humane huid. Het secreteert groeifactoren en cytokines. Men kan het nog meer op natuurlijke huid doen lijken, door de toevoeging van melanocyten, pre-adipocyten, adipocyten en haarfollikels. De overleving van de graft is niet optimaal. Het varieert van zeer slecht, tot 70%. Wanneer er in een 'two-stage procedure' nog een partiële dikte huidtenten wordt aangebracht, resulteert dit in een betere overleving en een beter esthetisch resultaat. Nadelen van Apligraf® zijn de hoge kosten, de beperkte overleving in vivo en de nood aan virale screening.

OrCel® is ook een totaal substituu, gemaakt volgens het model van Boyce. Het is opgebouwd een matrix van rundercollageen met glutaaraldehyde. Aan de ene kant worden fibroblasten van neonatale voorhuid in cultuur gebracht en aan de andere kant van de matrix worden keratinocyten van neonatale voorhuid in cultuur gebracht, waardoor er een dermo-epidermale junctie ontstaat. Het vormt een ideaal milieu voor celmigratie en bevat ook groeifactoren en cytokines. Binnen twee weken is het product volledig afgebroken. [1,8,10,13,16,19,26]

Hoewel al de ontwikkelde huidsubstituten veel duurder zijn dan de conventionele therapie, blijft de ontwikkeling voortgaan. Ze geven niet alleen een beter functioneel en esthetisch resultaat, maar zijn misschien wel degelijk kosten-effectief. Ze beperken namelijk het aantal ingrepen, de lengte van hospitalisatie en kinesitherapie.

2 Dermale huidsubstituten

2.1 Vereisten

Een goed dermaal substituu moet voldoen aan enkele eisen, waarvan het voorkomen van infecties en overtollig vochtverlies de belangrijkste zijn. Aangezien dit normaal epidermale functies zijn, moet het dermale substituu goed gecombineerd kunnen worden met iets dat deze epidermale functie zal overnemen. Het dermale substituu moet daarom overdekt worden met een impermeabele wondbedekking. Dit kan door middel van een tijdelijke dressing, of door middel van een siliconenlaag, die na enkele weken vervangen wordt door een huidtent in dus een 'two-stage procedure'. Dit is ongeveer na drie weken, wanneer het dermale substituu volledig gevasculariseerd

is. Bedekking kan ook meteen door middel van een huident over het dermale substituuat in een 'one-stage procedure'. Het nadeel van een 'one-stage procedure' is dat de kans op overleving van de graft kleiner is, aangezien het op een niet gevenuliseerde dermale matrix ligt. Hierdoor is de uitwisseling van zuurstof en nutriënten naar de autograft soms onvoldoende en zal deze afsterven. Een eventuele oplossing voor dit probleem is het gebruik van dunnere huidenten. Een voordeel van de 'two-stage procedure' is dus een betere overleving van de huident. Daarnaast is het ook een beter alternatief, wanneer er niet direct een huident beschikbaar is. Het nadeel is wel dat de patiënt twee keer een procedure moet ondergaan en dus twee keer onder narcose moet. Andere nadelen van de 'two-stage procedure' is verlengde genezingsijd en verhoogde kans op infectie. Men probeert de voorkeur te geven aan een 'one-stage procedure', maar dit wordt bepaald aan de hand van ieder individueel geval en is verschillend per dermaal substituuat.

Vervolgens moet het dermale substituuat stabiel zijn, maar toch biodegradeerbaar zijn. Het substituuat moet een ideaal milieu vormen voor de vorming van nieuw en functioneel dermaal weefsel. Hoelang de dermale matrix precies aanwezig moet blijven is niet precies zeker. Als de stabiliteit laag is en de matrix dus afbreekt binnen enkele dagen, dan is er nog onvoldoende nieuw dermaal weefsel gevormd om een goed resultaat te kunnen krijgen. De proliferatie en migratie van cellen in de dermale matrix voor het wondhelingsproces duurt gemiddeld drie weken. Dus gedurende deze periode moet de matrix intact blijven en de ingroei van bloedvaten, fibroblasten en bedekking door epidermis toelaten. De stabiliteit kan men verhogen door het te collageen aanwezig in sommige dermale substituten te 'cross-linken'. Na de eerste drie weken van migratie en proliferatie, mag de matrix langzaam afgebroken worden. Niet te snel, want dit kan de inflammatoire respons verhogen, die in patiënten met brandwonden reeds zeer hoog is, wat weer aanleiding geeft tot littekenvorming.

Ook moet het substituuat een goede invasie van fibroblasten en endotheelcellen vanuit het omgevend weefsel in de matrix toelaten. Celmigratie en celfunctie worden beïnvloed door de opbouw van de matrix, de grootte van de poriën en de afbreekbaarheid van de matrix. Aanwezigheid van cellen in de matrix, beperkt de influx van fibroblasten, maar niet dat van de endotheelcellen. De fibroblasten gaan vervolgens extracellulaire matrix proteïnen en cytokines synthetiseren, welke het dermaal substituuat langzamerhand vervangen en een lichaamseigen natuurlijk weefsel vormen. In tegenstelling tot acellulaire dermale substituten zijn cellulaire dermale substituten metabool actief, omdat ze cellen bevatten die cytokines synthetiseren.

Ook is het belangrijk dat het dermale substituuat geen immunogene componenten bevat, zodat er een immuunreactie zal ontstaan met afstoting van het dermale substituuat en dat er een uitgebreide screening gebeurt, gezien de kans op overdracht van ziektes (virussen, prionen).

Daarnaast moet de chirurg het dermale substituuat gemakkelijk en goed kunnen plaatsen, zodat men een optimaal resultaat kan bekomen. Het dermale substituuat moet immers een zo goed mogelijk esthetisch en functioneel resultaat opleveren, dus een vermindering van hypertrofische littekens en contracturen in vergelijking tot de klassieke behandeling. Het dermale substituuat moet voldoende

sterkte, flexibiliteit en elasticiteit hebben, niet alleen voor een zo goed mogelijk functioneel en esthetisch resultaat, maar daarmee ook bestemd zijn tegen krachten van buiten af, zoals schuivingskrachten en trekkrachten van het hechtingsmateriaal.

Als laatste moet het dermale substituuat snel en gemakkelijk beschikbaar zijn en voor langere tijd opgeslagen kunnen worden, zonder dat de kwaliteit hierdoor vermindert. [5,14,17,26,76]

2.2 Dermale substituten gebaseerd op donorhuid

Een eerste klasse van dermale substituten is gebaseerd op humane donorhuid. Onbewerkte donorhuid zal normaal na 10-22 dagen worden afgestoten. De dermale substituten gebaseerd op donorhuid ondergaan daarom een bewerking, om de immunogene componenten te verwijderen. Alle componenten die een immuunrespons kunnen opwekken, worden verwijderd, terwijl de natuurlijke structuur en organisatie behouden blijft. Een goed evenwicht tussen deze beide is vaak moeilijk te vinden. De componenten die mogelijks een immuunrespons opwekken en dus verwijderd worden zijn: keratinocyten, zweetklieren, sebunklieren, fibroblasten, vasculair endotheel en gladde spiercellen. Het grote voordeel van deze dermale substituten is dat ze dezelfde structuur hebben in vergelijking met natuurlijke dermis. Men kan bij de bewerking ervan namelijk de basale membraan meestal grotendeels intact laten. Waar in de rest van de dermale substituten een basale membraan eigenlijk ontbreekt. De aanwezigheid van een basale membraan verbetert de hechting, proliferatie en differentiatie van de keratinocyten op het dermale substituuat. Voor een goed en mooi resultaat is het dus belangrijk om de basale membraan zoveel mogelijk trachten te bewaren.

De nadelen van de dermale substituten gebaseerd op donorhuid, zijn de kans op overdracht van ziekte. Men probeert dit risico zoveel mogelijk te beperken door intensieve screening, zodat er een veilig product ontstaat.

Bovenop de dermale substituten gebaseerd op donorhuid legt men een huident. Dit kan in een 'one-stage of in een two-stage procedure' gebeuren, afhankelijk van het dermale substituuat. De huident is veel dunner, dan wanneer men enkel een gebruik maakt van huidenten. Op deze manier wordt ook de comorbiditeit ter hoogte van de donorplaats verminderd. De donorplaats geneest immers sneller en met minder hypertrofische littekens als de genomen huident veel dunner is. [17,26]

2.2.1 Alloderm®

Alloderm® is ontwikkeld door 'LifeCell Corp. The Woodlands' in Texas. Het is ontwikkeld als een permanent dermaal substituuat voor diepe tweedegraads- en derde graads brandwonden. Het wordt gemaakt van donorhuid. Deze donorhuid ligt opgeslagen in huidbanken. [36]

De donorhuid ondergaat een proces, om de epidermis, fibroblasten en endotheelcellen te verwijderen, die aanleiding kunnen geven tot een immuunrespons. Dit gebeurt via incubatie in zoutoplossingen (natrium dodecyl sulfaat) en via het te vriesdrogen. Door het te vriesdrogen behoudt de extracellulaire matrix haar structurele organisatie gelijk aan de vorm van humane dermis. Via het te vriesdrogen, kan men het ook tot 2 jaar lang opslaan.

Het uiteindelijke resultaat na bewerking is een immunologisch inerte, acellulaire, dermale matrix. Deze matrix bevat collageen, elastine en proteoglycanen. De basale membraan is intact gebleven. [1,10,20,22,36,87]

Na aanbrengen op het wondbed wordt Alloderm® snel geïnvadeerd door fibroblasten en endotheelcellen voor revascularisatie. Het Alloderm® fungeert als een matrix voor dermale regeneratie. Na verloop van tijd is het volledig verdwenen.

Voordelen van Alloderm® zijn, dat het goed hecht aan het wondbed en dat het niet wordt afgestoten. Het wordt niet afgestoten, omdat het acellulair is, dus immunologisch inert. Alloderm® heeft ook nadelen, er is altijd nog een klein risico op ziekteoverdracht, hoewel deze kans zeer klein is geworden door intensieve screening. Daarnaast bevat het geen cellulaire componenten.

Aanbrengen van een huident op Alloderm® is nodig, aangezien het geen epidermale component bevat. De applicatie van de huident kan gebeuren in een 'one-stage procedure'. [1,8,10,15,36,42]

Het aantal publicaties over het gebruik van Alloderm® nam de afgelopen jaren toe. Op deze publicaties baseer ik mijn resultaten.

Alloderm® hecht goed aan het wondbed en wordt niet afgestoten. Na genezing is er behoud van goede elasticiteit en pigmentatie, er is minimale littekenvorming en wondcontractie.

Een reden voor de vermindering van contracturen en een verbeterde functionele en cosmetische resultaat is te danken aan de uiteindelijk dikkere graft. Immers de combinatie van Alloderm® met een dunnere huident leidt tot een dikkere graft dan wanneer enkel een huident wordt gebruikt. En des te dikker de graft, des te minder de genezing is met blijvende contracturen. Ook de donorplaats kan door gebruik van Alloderm® aanzienlijk beperkt worden, waardoor ook hier snellere genezing optreedt met minder vorming van hypertrofische littekens en contracturen.

De kosten van Alloderm® liggen hoog, maar door het gebruik van Alloderm® is er een snellere genezing met verkorte duur van hospitalisatie en fysiotherapie. Daarnaast is ook het aantal bijkomende ingrepen voor het herstel van contracturen en verbetering van het cosmetisch resultaat beperkt, waardoor de initiële hoge kostprijs uiteindelijk lager blijkt te zijn. [36,42]

2.2.2 Surederm®

Surederm® is eveneens afgeleid van donorhuid en ondergaat net zoals Alloderm® enkele bewerkingen om de epidermale en dermale componenten te verwijderen, die een immuunreactie opwekken.

De donorhuid ondergaat gedeeltelijk dezelfde processen, als bij Alloderm®, maar voor incubatie wordt er hier gebruikt gemaakt van dispase en triton. Het vriesdrogen blijft hetzelfde. Alle oplossingen die gebruikt worden voor de preparatie van Surederm® zijn filter-gesteriliseerd en alle procedures worden aseptisch uitgevoerd. Sodium Azide is constant aanwezig in de extractieoplossingen om microbiële groei te vermijden.

Surederm® bestaat na behandeling uit collageen, elastine en proteoglycanen, die een matrix vormen voor het regenereren van een dermis met bloedvaten. Op Surederm® moet nog een huident worden aangebracht. [11,20,22]

Door het gebruik van Surederm® zou er een beperkte wondcontractie plaats vinden. Dit waarschijnlijk doordat de inflammatoire reactie beperkt blijft. De graft wordt goed gevasculariseerd en er treedt geen afstoting op. Wel werd er af en toe gezien dat de huident die op Surederm® geplaatst werd, niet goed gevasculariseerd werd. [20]

Wegens het gebrek aan gepubliceerde wetenschappelijke studies, kan ik over de werkelijke resultaten met Surederm® niet veel zeggen.

2.2.3 Glyaderm®

De euro skin bank in beverwijk, Nederland, produceert Glyaderm®, een non-viabele huid, dat kan dienen als dermaal substituuat.

De donorhuid wordt geïncubeerd in NaOH om de epidermis, fibroblasten en endotheelcellen te verwijderen. Het wordt opgeslagen in een 85% glycerol-oplossing. Op deze manier wordt de donorhuid non-viabel, maar blijft de structuur intact, zodat het kan dienen als een dermaal substituuat. Het collageen, de elastine en proteoglycanen zijn goed bewaard gebleven. Glycerol is ook een langzame maar effectieve inactivator van micro-organismen. Dit is een gemakkelijke en niet dure methode om haren en donorcellen te verwijderen. Het is een effectieve methode, zonder dat het de structuur van de matrix aantast. Het brengt geen schade toe aan het collageen en de elastine, zoals dit wel het geval is bij een vriesdroog techniek. [25]

Endotheelcellen en fibroblasten migreren na aanbrengen op het wondbed in de matrix. Na verloop van tijd wordt het donor-collageen volledig vervangen door eigen collageen. Elastine vezels worden niet vervangen, maar dienen als een leidraad voor de ingroeïende endotheelcellen en fibroblasten. Dit resulteert in meer georganiseerde collagenen met hogere flexibiliteit. [25]

Van Glyaderm® zijn er ook nog niet veel studies gepubliceerd. In één studie is gebleken dat de optimale incubatietijd van de donorhuid in NaOH 6 weken is. Korter veroorzaakt namelijk nog altijd een inflammatoire respons na applicatie op het wondbed en langer veroorzaakt schade aan de extracellulaire matrix, waardoor de structuur aangetast wordt en het functioneel en esthetisch resultaat uiteindelijk minder goed wordt.

In een diermodel werd bewezen dat de ingroei van endotheelcellen en fibroblasten optimaal gebeurt,

dat graft goed hecht en niet wordt afgestoten. De overleving van een aangebrachte huident was niet goed, maar dit waarschijnlijk vanwege het verschil tussen dieren en mensen. Proliferatie van epitheelcellen daarentegen gebeurde wel zeer goed. [25]

2.2.4 DermaMatrix®

DermaMatrix® is ontwikkeld door 'Synthes Inc.' Het is gebaseerd op donorhuid en net zoals bij Alloderm®, worden de epidermale componenten en de fibroblasten en endotheelcellen verwijderd, zodat er een niet-immunogene matrix overblijft. Deze matrix bestaat uit collagenen en elastine en dient als een structuur voor de ingroei van fibroblasten en endotheelcellen. DermaMatrix® verandert van Alloderm® in een aantal aspecten. Het kan namelijk opgeslagen worden op kamertemperatuur en kan voor minstens 3 jaar worden opgeslagen. Ook kan het binnen enkele minuten worden gebruikt na een korte rehydratie, waarbij dit voor Alloderm® 30 minuten duurt. De graft wordt uitgebreid gescreend, om de overdracht van ziektes te vermijden.

Een nadeel van DermaMatrix® is, dat het minder elastisch is dan Alloderm®. Maar voor de rest zijn er niet veel verschillen. Het hecht even goed en het aantal infecties en seromen dat optreedt is ook gelijkwaardig. Ook ligt de kostprijs ongeveer hetzelfde.

Veel studies zijn er nog niet over bekend. Het is oorspronkelijk ook ontwikkeld voor borstreconstructies. Doch er zijn enkele klinische studies bezig op het gebied van wondzorg. [26,87]

2.2.5 Graftjacket®

Graftjacket® is ontwikkeld door 'Wright Medical Technology' in de Verenigde Staten. Het is afkomstig van donorhuid, die behandeld is om de levende cellen te verwijderen en een intacte matrix te behouden, die dient als structuur voor ingroei van endotheelcellen en andere cellen. Het stimuleert groeifactoren, die de migratie van keratinocyten, fibroblasten, melanocyten en andere cellen stimuleren. De matrix bestaat na vriesdrogen uit collageen, laminine en elastine. De graft wordt uitgebreid gescreend, om de overdracht van infecties te vermijden. Bij een studie voor veneuze ulcera, wordt de graft ook volledig geëpitheliseerd, zonder dat er nood is aan een huident.

Graftjacket® wordt op het moment gebruikt als dermaal substituut voor veneuze ulcera, maar zou ook veelbelovend zijn voor andere wonden.[26,91-92]

2.3 Dermale substituten gebaseerd op rundercollageen

Een tweede klasse van dermale substituten is gebaseerd op rundercollageen. Collageen is zeer geschikt als hoofdbouwsteen van de dermale matrix. Collagenen zijn ideaal door hun biodegradeerbaarheid en door de structuur dat ze in nemen. Ze promoten natuurlijke celinteracties, zoals celmigratie en proliferatie. Doordat men gebruik maakt van gezuiverde huidcomponenten wordt een immuunreactie en dus afstoting vermeden. De basale membraan ontbreekt en de opbouw van het substituuat lijkt niet op die van natuurlijke huid. Sommige mensen beweren dat collagenen wel een immuunrespons kunnen opwekken en dat je dit kan vermijden door de peptiden ervan te knippen die dit veroorzaken, de telopeptiden. Andere studies zeggen weer dat de mogelijke immuunrespons geen problemen zal opleveren bij de wondheling.

Fibroblasten en keratinocyten produceren matrix metalloproteinases (MMP), die componenten van de extracellulaire matrix afbreken. Dit zorgt voor degradatie en remodelering. Om ervoor te zorgen, dat de matrix niet te snel afgebroken wordt en dus lang genoeg aanwezig blijft in het wondbed, gebeurt er een 'cross-linking'. 'Cross-linking' verhoogt de levensduur van het dermale substituuat, maar heeft ook nadelen. De gebruikte producten voor 'cross-linking' kunnen potentieel toxisch zijn, of kunnen een immuunreactie opwekken. Bovendien heeft een te hoge rigiditeit ook een effect op het fenotype van de fibroblasten. Een verhoogde aanwezigheid van myofibroblasten leidt tot genezing met meer contracturen. Om dit probleem op te lossen, voegt men producten toe, die de degradatie van de collageenstructuren door MMP kunnen tegengaan. Yannas en collega's introduceerden de toevoeging van glycosaminoglycanen zoals, chondroïtine-sulfaat, heparine of heparine-sulfaat. Op die manier is er minder 'cross-linking' nodig. De vries toonde aan dat het coaten van de collageenvezels met hyaluronzuur, fibronectine of elastine ook de matrix kon stabiliseren. Hiermee blijft het tot 4 weken aanwezig in het wondbed en zonder deze toevoegingen maar 1-2 weken. Maar we mogen natuurlijk niet vergeten dat deze additieven ook weer een effect uitoefenen op het wondbed en daarmee dus de wondheling. Additie met bijvoorbeeld chondroïtine-6-sulfaat, zoals bij Integra®, resulteert pas in een volledige vascularisatie na meer dan 3 weken, waardoor de plaatsing van een huident bovenop dit dermale substituuat in een 'two-stage procedure' zal moeten gebeuren, aangezien anders de huident niet zou overleven. Collageen en elastine in een matrix resulteren in een verhoogde vascularisatie volgens enkele studies, waardoor de plaatsing van een huident op Matriderm® waarschijnlijk wel als een 'one-stage procedure' kan worden uitgevoerd. Dit verschil ontstaat waarschijnlijk doordat chondroïtine-6-sulfaat over anti-angiogenetische eigenschappen beschikt en elastine de vascularisatie juist bevordert. Dit hoewel de grootte van de poriën in Integra® groter is dan in Matriderm®.

Een nadeel van collagenen is, dat ze mogelijk infectieuze pathogenen met zich meedragen, zoals prionen. [17,61,82]

2.3.1 Integra®

Integra® is ontwikkeld door 'Burke en Yannas' vanaf 1980. Het heeft een tweelagige structuur, bestaande uit rundercollageen en chondroïtine-6-sulfaat, een glycosaminoglycaan afkomstig van haaienkraakbeen. Dit wordt 'gecross-linkt'. Er werd voor collageen gekozen, omdat het bij afbraak geen toxische producten geeft. Het collageen heeft zijn structuur behouden. Om de optimale eigenschappen van het collageen te behouden, wordt er een complex gevormd met chondroïtine-6-sulfaat. De complex wordt gestabiliseerd via 'cross-linking'. Het is aan één zijde gecoat met een siliconen membraan (polysiloxane) dat zorgt voor de epidermale functie. De grote van de poriën is 70-200 micrometer, zodat de patiënt zijn eigen endotheelcellen en fibroblasten erdoor kunnen migreren. Kleinere poriën vertragen of verhinderen bioïntegratie, revascularisatie en leiden tot een dik fibreus kapsel en bij grotere poriën hecht de graft insufficiënt aan het wondbed. De grootte van de poriën is ongeveer gelijk aan normale humane dermis en dit wordt bekomen door vriesdrogen, waardoor de structuur van de poriemembraan intact blijft. De dermale laag wordt gesteriliseerd door verhitting en immersie in glutaraaldehyde. Het wordt opgeslagen in gesealde polyetheenzakken in verschillende maten en dan gevriesdroogd of opgeslagen in isopropylalcohol. [1,3,8,15,49]

Integra® moet goed op de wond passen en goed contact maken met het wondbed en niet over de randen liggen, omdat er anders hypertrofische littekens kunnen ontstaan. Het wondbed moet goed gedebrideerd zijn, aangezien Integra® uiteindelijk gevasculariseerd moet worden en door dood weefsel groeien de endotheelcellen niet. Fixatie met hechtingen en compressie met verbanden zijn nodig. De wondheling kan men door de siliconenlaag observeren.

Na applicatie op een wond wordt de collageenlaag geïntegreerd in de wond. De matrix dient voor infiltratie van fibroblasten en endotheelcellen. Het wordt gerevasculariseerd en vormt een neodermis. Een proces dat 3-6 weken duurt. Als dit stadium bereikt is, wordt de siliconenlaag verwijderd en wordt er een dunne huident aangebracht. Binnen 1-2 weken groeit er host vasculair weefsel binnen in de huident. Aangezien Integra® acellulair is, is het metabolisch niet actief en heeft daardoor geen onmiddellijke revascularisatie nodig. Het kan niet afsterven, omdat het non-viabel is. Soms wordt er een lymfocyt of plasmacel gevonden, maar de infiltratie van lymfocyten, plasmacellen, vasculaire veranderingen, trombose, en weefselnecrose geassocieerd met acute graft rejectie wordt niet gezien. Er worden uiteindelijk geen overblijfselen van rundercollageen meer aangetroffen. De biodegradatie van de dermale component gebeurt in enkele maanden en de neodermis bestaat dan enkel nog uit lichaamseigen componenten. De turnover van het rundercollageen is hetzelfde als dat van lichaamseigen collageen in de dermis.

Het gebruik van Integra® vereist een 'two-stage procedure' met een minimum interval van 3 weken tussen de applicatie van Integra® en de autograft. Bij gebruik van keratinoculturen is dit een voordeel, maar deze zijn zeer fragiel en hechten slecht aan Integra®. Hoewel epidermale cellen van de patiënt zelf de optimale epidermale bedekking vormen, heeft de siliconenlaag ook voordelen. Het is

meteen beschikbaar, het kan gemakkelijk industrieel gemaakt worden van non-viabele materialen, massa productie is mogelijk en het kan lang opgeslagen worden onder kamertemperatuur. [1,3-4,8,13,15,49]

Het gebruik van Integra® laat een esthetisch mooier resultaat na. Er zijn veel minder hypertrofische littekens en de elasticiteit is beter. Ook thv de donorplaats heeft het een beter resultaat dan bij gebruik van enkel een huident, aangezien de huident veel dunner mag zijn. Hierdoor geneest de donorplaats sneller en met een beter esthetisch resultaat. De functie van gewrichten is ook veel beter bij Integra®, dan wanneer men enkel partiële dikte huidenten gebruikt. Nadelen zijn echter, dat er veel vaker wondinfectie optreedt en dat het Integra® soms niet goed hecht aan de wonde. Als de graft geïnfecteerd raakt, moet het partieel of geheel gedebrideerd worden. Repetitief controleren van de graft is dan ook nodig om verlies ervan tegen te gaan. Iedere dag worden er microbiële tests gedaan en wordt de wond zeer goed geobserveerd.

Een ander voordeel van Integra® is, dat het steriel is en dus geen virale infecties kan overbrengen, helaas nog wel prionen. Daarnaast kan men het op grote schaal produceren, met opslag op kamertemperatuur en heeft men niet meteen een huident nodig.

Doch Integra® heeft ook een heel aantal nadelen. Voornamelijk indien aangebracht door een onervaren chirurg, treden er vaak hematomen, seromen en infectie op, waardoor het niet goed zal hechten en misschien verwijderd moet worden. Wanneer aangebracht op het wondbed, heeft Integra® veel zorg nodig om tot een goed resultaat te leiden. Ook is het relatief duur en heeft men nog altijd een donorplaats nodig, maar dit is ook het geval bij de andere dermale substituten. [1,3-4,8,13,15]

2.3.1.1 Integra single layer®

Een product dat recent op de markt is, is Integra single layer®. Het is ontwikkeld, om de ‘two-stage procedure’ te vermijden en daarmee dus de verhoogde kans op infectie en een verlengde hospitalisatie. Hierbij ontbreekt de siliconenlaag en kan meteen een huident bovenop Integra single layer® aangebracht worden. Om de vascularisatie te versnellen, zodat de huident niet afsterft, maakt men gebruik van negatieve druk therapie.

Uit een studie, uitgevoerd op ratten, bleek de ‘one-stage procedure’ voordelen te hebben op de ‘two-stage procedure’: er was een snellere wondheling, een verminderde wondcontractie, verminderde grootte van donorplaats, verlaagd risico op bacteriële contaminatie en een verbeterde vascularisatie van de huident, vanwege een rechtstreeks contact met het wondbed bij een ‘one-stage procedure’. [26,58]

2.3.2 Matriderm®

Vanaf 2000 introduceerde ‘Van Zuijlen’ een collageen/elastine matrix, passend voor de behandeling van brandwonden in een ‘one-stage procedure’. Het wordt gecombineerd met een dunne huident.

Matriderm® bestaat uit een acellulaire driedimensionele matrix, opgebouwd uit collageen fibrillen met een natuurlijke structuur, die gecoat zijn met elastine, om de dermale regeneratie te ondersteunen. Het collageen is afkomstig van dermis van runderen, type 1, 3 en 5. Het elastine is afkomstig van het ligamentum nuchae van runderen, verkregen door hydrolyse. De 1 mm dikte matrix dient als een ondersteunende structuur voor de ingroei van endotheelcellen en fibroblasten. Het is gesteriliseerd door γ -straling en kan op kamertemperatuur worden opgeslagen. [5,14,47-48]

Voorwaarde voor het gebruik van Matriderm® is een goed geperfundeed wondbed en afwezigheid van ernstige infecties. Nadat er hemostase van de wonde op is getreden, kan Matriderm® worden geplaatst samen met een huident in een ‘one-stage procedure’. Na een week is de huid vaak bleek en grijs en het lijkt dat er geen goede hechting is opgetreden met het wondbed, maar later wordt de huid roze en goed gevasculariseerd. Dit is omdat er een vertraagde vascularisatie optreedt van de huident, vanwege de tussenliggende matrix, die eerst nog niet geperfundeed is. [5,14,47-48]

Ook van Matriderm® zijn er nog niet veel studies bekend. De laatste tijd nemen ze wel toe. In de huidige gevonden studies ziet men dat er bij genezing met Matriderm®, een goed herstel van functie optreedt in gewrichten. Ook laat het minder hypertrofische littekens en contracturen achter. Dit omdat vanwege de aanwezigheid van elastine de influx van cellen vertraagd wordt en daarmee dus ook het aantal myofibroblasten, die zorgen voor contracturen. Blaren werden niet gezien bij genezing of na genezing. De flexibiliteit is goed en ook werden er geen afstotingsreacties of infecties gezien.

In tegenstelling tot bij Integra®, is er bij Matriderm® wel een ‘one-stage procedure’ mogelijk. De aangebrachte huident op Matriderm® lijkt eerst slecht geperfundeed, maar wordt uiteindelijk goed geperfundeed en blijft leven. Hierdoor is er een snellere genezing bij de patiënt en wordt verlengde hospitalisatie en extra kosten vermeden. [5,14,26,47-48]

2.3.3 Pelnac®

Pelnac® werd in Japan ontwikkeld om de donorplaats morbiditeit nog verder tegen te gaan. In het oriëntaalse ras komen hypertrofische littekens namelijk meer voor dan in het kaukasische ras. Bij afname van een dikke huident riskeert men het optreden van een hypertrofisch litteken ter hoogte van de donorplaats en bij de afname van een zeer dunne huident, riskeert men het optreden van hyperpigmentatie en krimpen van de huident resulterend in rimpels ter hoogte van het wondbed. Het werd daarom ontwikkeld als een verbeterde variant op Integra®, die ook minder zou moeten kosten. Pelnac® is ook gemakkelijker in het transport, de opslag en het gebruik, dan Integra®, aangezien het niet moet worden opgeslagen in alcohol. [59]

Pelnac® bestaat net zoals Integra® uit twee lagen, een onderlaag van rundercollageen type 1 van kalveren, met daar bovenop een laag van siliconen. De telopeptiden van de collagenen zijn verwijderd. Glycosaminoglycanen werden niet toegevoegd, om de kostprijs te beperken. Er bleek geen verbetering te zijn indien glycosaminoglycanen wel werden toegevoegd. De collagenen zijn chemisch ‘gecross-linked’, dit omdat het product zo duurzamer is, dan bij thermische ‘cross-linking’. [26,59]

Na aanbreng op het wondbed infiltreren endotheelcellen en fibroblasten door de poriën en wordt het collageen uiteindelijk vervangen door lichaamseigen collageen. Na 2-3 weken wordt de siliconenlaag verwijderd en een dunne huident aangebracht. De huident is slechts 0,2 mm dik, om morbiditeit ter hoogte van de donorplaats beperkt te houden. [59]

Postoperatieve contracturen zijn minder dan wanneer enkel een huident werd gebruikt. Veel wetenschappelijke studies zijn er nog niet bekend over Pelnac®, maar in de studies gevonden, bleek dat er in het begin van het gebruik van Pelnac® relatief veel infecties voorkwamen. Later werd dit iets minder, vanwege meer ervaring in de omgang met het materiaal. De huident hechtte wel goed aan de collageenmatrix, zelfs wanneer er een infectie opgetreden was. Hypertrofische littekens, depigmentatie en rimpels werden een enkele keer gezien. Roodheid en hyperpigmentatie die voorkwamen bij sommige mensen, verdwenen in een verder stadium weer. Een nadeel van Pelnac® is, dat de huident nog steeds in een ‘two-stage procedure’ moet worden aangebracht. [59]

2.3.4 Terudermis®

Terudermis® is ontwikkeld in Japan door ‘Terumo Corporation’. Het bestaat net als Integra® en Pelnac® uit twee lagen. Een collageenlaag, met daar bovenop een laag van siliconen. Het gebruikte collageen is rundercollageen type 1 van kalveren. De telopeptiden zijn ook hier verwijderd. Glycosaminoglycanen zijn niet toegevoegd vanwege kostenbesparing gelijk aan Pelnac®. Terudermis® is thermisch ‘gecross-linked’ en daarmee dus iets minder duurzaam dan Pelnac®. [26,62-66]

Al vanaf het begin is er invasie van fibroblasten. Na 2-3 weken zijn er voldoende endotheelcellen en fibroblasten ingegroeid, resulterend in een nieuwe uniforme dermis. Het terudermis® wordt volledig afgebroken. Dan wordt er een huident geplaatst. In de tussentijdse 2-3 weken is de kans op het ontstaan van een infectie groter, dus men tracht de tijd van de ‘two-stage procedure’ zo klein mogelijk te houden. [62-65]

Terudermis® hecht goed aan het wondbed en resulteert in minder contracturen en een betere overleving. In meerdere studies trad er geen infectie of allergische reactie op. Wel is er ook hier nog altijd nood aan een ‘two-stage procedure’ met vorming van een donorplaats. [62,63,65]

2.3.5 Renoskin®

Renoskin® is een Frans product. Het bestaat ook uit ‘gecross-linked’ rundercollageen met daarop een versterkte laag van siliconen. [26]

2.3.6 Primatrix®

Primatrix® is ook een product gebaseerd op rundercollageen, maar nu afkomstig van foetaal rundercollageen. Er werd voor foetaal weefsel gekozen aangezien de regeneratiecapaciteit hiervan veel hoger ligt en de kans op overdracht van prionen veel kleiner is. [26]

2.3.7 Surgimend®

Surgimend® is een product ontwikkeld door ‘TEI Biosciences Inc.’ Het is afkomstig van foetaal rundercollageen en is niet ‘gecross-linked’. Studies hierover zijn niet bekend. [67]

2.4 Dermale substituten gebaseerd op varkenscollageen

2.4.1 Permacol®

Permacol® is een product dat afgeleid is van varkenscollageen en is ontwikkeld in Groot-Brittannië door ‘Tissue Science Laboratories’. Het is vanaf 1998 op de markt in Groot-Brittannië. In Amerika wordt het geproduceerd door ‘Porex Surgical’. Het wordt gebruikt in de urologische, gynaecologische, gastro-enterologische en plastische chirurgie. Vanwege dit gebruik in veel gebieden, draagt het product ook meerdere namen. Het wordt ook Enduragen®, Pelvicol® en Zimmer collagen® genoemd. [67,70,72,88]

Permacol® bestaat uit een dermale matrix van varkenscollageen. Voornamelijk collageen type 1 en een beetje collageen type 3 en elastine. Het is chemisch ‘gecross-linked’. Al de cellen zijn verwijderd via behandeling met trypsine, zodat het een acellulaire matrix vormt. Het is ook steriel gemaakt via γ -straling. Het wordt vochtig gehouden in een zoutoplossing en kan worden opgeslagen onder kamertemperatuur. [68,72-75,78-80,83]

Permacol® dient als een matrix voor ingroei van fibroblasten en endotheelcellen, met ontstaan van weefsel gelijk aan lichaamseigen weefsel. De vascularisatie aan de periferie verloopt goed, maar blijft in het centrum volgens een studie achterwege. Ook de ingroei van cellen verloopt traag. Permacol® vormt een structuur dat wordt opgenomen in het weefsel en daar stevigheid en structuur biedt en blijft bieden aangezien het niet snel afgebroken wordt, zoals andere dermale substituten. Een studie heeft uitgewezen, dat Permacol® niet geschikt is om te gebruiken met een keratinocytecultuur. Dit door

gebrek aan proteïnes nodig voor groei, differentiatie en replicatie van veel cellen. [70,72-76,78]

Permacol® is zeer duurzaam, het kan tot 2 jaar in vivo overleven, aangezien het resistent is tegen de degradatie enzymen. Het degradeert wel, maar niet volledig. Ook is het zeer sterk, maar toch flexibel, waardoor het voornamelijk gebruikt wordt in reconstructies van de abdominale wand. Het is gemakkelijk om mee te werken en het is ook meteen beschikbaar voor operatie. Daarnaast heeft het een beperkt risico op infectie en kan het voor lange duur opgeslagen worden. Aangezien het acellulair is, is de kans op afstoting zeer gering. Toch zijn er in de literatuur zeldzame gevallen bekend van afstoting, dus het is wel degelijk mogelijk. In maar één geval is bekend dat het puur een immuunreactie was. In enkele andere gevallen, moest Permacol® verwijderd worden vanwege seromen en infecties, waardoor het niet hechtte aan het wondbed. Ook esthetisch is het resultaat niet altijd goed. Bij aanbreng van een dunne huident op Permacol® in een 'one-stage of two-stage procedure' resulteert in genezing met evenveel contracturen dan wanneer enkel een huident wordt gebruikt. Doch men kan dit product zien als veilig en efficiënt. Bovendien is het gebruik van varkenscollageen veiliger dan rundercollageen, gezien de kans op overdracht van prionen. Er zijn te weinig studies bekend over resultaten en voornamelijk over resultaten op de lange termijn. Ook gaan de studies over abdominale wand reconstructies en niet over patiënten met brandwonden. [68-70,72-73,76,80,83]

2.4.2 Oasis®

Oasis is een product ontwikkeld door 'Cook Surgical' in Amerika. Het wordt eigenlijk alleen voor veneuze ulcera gebruikt en niet voor brandwonden. Het wordt gezien als een dressing, maar er wordt beweerd, dat het ook kan gebruikt worden als een dermale matrix.'Cook surgical' heeft dit product ook onder de namen Surgisis® en Stratis® op de markt gebracht voor andere doeleinden, zoals het gebruik in de urologische chirurgie. [1,67,85]

Oasis is afkomstig van de submucosa van de dunne darm van varkens. De serosa, gladde spiercellen en mucosa zijn verwijderd en een acellulaire dunne laag blijft achter, die voornamelijk bestaat uit een op collageen gebaseerde extracellulaire matrix. Maar in tegenstelling tot andere op collageen gebaseerde producten, zijn er ook: proteoglycanen, glycosaminoglycanen, fibronectine en groeifactoren aanwezig in het product. Het dient als reservoir voor cytokines en celadhesiemoleculen en als een matrix voor weefselgroei. [1,67,85]

Oasis® is een actieve matrix, die de wondheling stimuleert. Het stimuleert proliferatie en differentiatie van cellen en zorgt ervoor dat de neodermis minder snel afgebroken wordt door sequestratie van metalloproteïnasen en andere enzymen. Na ongeveer 6 maanden wordt de matrix afgebroken en vervangen door lichaamseigen weefsel. [1,67,75,85]

Veel studies zijn er nog niet bekend over Oasis®, maar de resultaten die er zijn, lijken goed. Het is gemakkelijk in gebruik en wordt niet afgestoten. Er kan worden gesteld, dat bij applicatie op een

proper niet-gecontamineerd wondbed, de graft goed hecht en goed geneest, maar dat bij applicatie op een geïnfecteerd wondbed, er veel complicaties optreden, met heroperaties tot gevolg. Andere voordelen zijn dat het meteen beschikbaar is en lang kan worden opgeslagen. [1,67,85]

2.4.3 E-Z-Derm®

E-Z-Derm® is gecommmercialiseerd als een dressing, maar ook hiervan wordt beweerd dat het kan dienen als een dermale matrix. Het is geproduceerd door 'Brennen Medical Inc.' in Amerika.

Het is een acellulaire dermale matrix van varkenscollageen, dat chemisch 'gecross-linked' is met aldehyde. Voordelen zijn de onmiddellijke beschikbaarheid en dat het lang kan worden opgeslagen. Een nadeel is de potentiële overdracht van ziektes, maar de producent beweerd dat het absoluut een veilig product is. Daarnaast is er nog maar weinig bekend over de effectiviteit van dit product. [1,86]

2.4.4 Collamend®

Collamend® is ontwikkeld door 'Davol Inc.' in Groot-Brittannië. Het is ook een dermale matrix afkomstig van varkenscollageen, die zwaar is 'gecross-linked'. Voor opslag wordt het gevriesdroogd, dus zal het zal voor gebruik eerst gerehydrateerd moeten worden.

Er zijn geen studies bekend over dit product. Zowel niet bij de mens, als op dieren. [67]

2.4.5 Strattice®

'LifeCell Inc.' ontwikkelde nog een ander dermaal product gebaseerd op varkenscollageen. Het is niet 'gecross-linked'.

Ook hiervan zijn er op het moment geen enkele publicaties bekend. Wel zou er nu een trial bezig zijn. [67]

2.4.6 XenMatrix®

XenMatrix® is ontwikkeld door 'Brennen medical'. Het is een dermaal product van varkenscollageen, dat niet 'gecross-linked' is. Het is gesteriliseerd door E-Beam straling.

Geen enkele studies zijn hiervan nog bekend. [67]

2.5 Dermale substituten gebaseerd op hyaluronzuur

2.5.1 Hyalomatrix®

Hyalomatrix® is ontwikkeld door ‘Fidia advanced biopolymers’ in Italië. [94]

Hyaluronzuur wordt gebruikt vanwege zijn structuur, dat het geeft en vanwege zijn interactie met celoppervlaktereceptoren. Nadat er zuiver hyaluronzuur is verkregen, wordt het geësterificeerd om poeders, gaasjes, draden en andere structuren te vormen voor gebruik. Door de esterificatie wordt het stabiel, zodat het niet vloeibaar wordt en niet te snel afgebroken wordt. Over het geësterificeerde hyaluronzuur, ligt een laag van siliconen om vochtverlies en kolonisatie tegen te gaan. Het is flexibel, steriel en dient als tijdelijke bedekking in de behandeling van acute wonden. [26,90,93-94]

Hyalomatrix® verschaft hyaluronzuur. Hyaluronzuur wordt normaalgesproken geproduceerd door fibroblasten. Het is een glycosaminoglycaan, dat van belang is in de wondgenezing. Het moduleert de vrijlating van cytokines en andere mediators. Hyaluronzuur bindt met fibrine om een tijdelijke wondmatrix te vormen. Deze matrix dient voor ingroei van andere cellen. Hyaluronzuur stimuleert ook angiogenese. Bij kolonisatie van de wond, wordt het hyaluronzuur ook door proteasen aangetast, waardoor de werking verminderd. Hyalomatrix® wordt gebruikt in combinatie met keratinocyten culturen (Laserskin®), of in combinatie met een huident. [26,90,93-94]

Hyalomatrix® verhindert een te groot verlies aan vocht en vormt een barrière tegen infectie. Het neemt grote hoeveelheden aan exsudaat op en zorgt voor een vochtig wondmilieu, dat zorgt voor een snelle en pijnloze epithelisatie van de wond. Het lijkt een effectief en veilig product, maar er zijn nog onvoldoende studies bekend, om dit met zekerheid te kunnen zeggen. [90,94]

2.6 Dermale substituten gebaseerd op neonatale fibroblasten

2.6.1 Dermagraft®

Dermagraft® is ontwikkeld door ‘Advanced Tissue Sciences’ in Amerika. Het is een cellulair levend dermaal substituu. Het wordt voornamelijk gebruikt voor veneuze ulcera, maar kan ook worden gebruikt bij brandwonden. [8,71]

Neonatale voorhuid wordt verkregen bij besnijdenissen. Die neonatale voorhuid wordt geïncubeerd in trypsine om de epidermis van de dermis te verwijderen. De dermis wordt dan bewerkt, zodat er enkel fibroblasten overblijven. De fibroblasten worden dan in kleine groepjes op een polyglactinezuur/vicryl bodem gebracht. De fibroblasten hechten snel aan de vezels in de bodem en na 2-3 weken beginnen de fibroblasten te confluëren. De fibroblasten beginnen proteïnen, collagenen en groeifactoren te secreteren, wat resulteert in de vorming van een extracellulaire matrix. De matrix bevat collageen type

1,3 en 6, elastine, fibronectine en decorine. De concentratie van fibronectine is zeer hoog, zoals dat ook is in foetale wonden en normaalgezien niet in volwassen wonden. Voordeel hiervan is, dat fibronectine een belangrijke rol speelt in celmigratie en vorming van de basale membraan. Decorine is een kernproteïne van dermaal chondroitine sulfaat proteoglycanen en zijn aanwezigheid zorgt voor verminderde vorming van hypertrofische littekens. [1,8,13,71]

Na applicatie op het wondbed is er een snelle ingroei van fibroblasten en endotheelcellen vanuit het wondbed. Ook treedt er epithelisatie op vanuit de wondranden, maar het zal de wond niet volledig sluiten. De vicrylvezels worden snel afgebroken, dit door hydrolyse en niet door enzymatische reacties. Na 3-4 weken is alles afgebroken. De fibroblasten verdwijnen ook, maar een nieuw geproduceerde matrix blijft over. Men heeft voor vicryl gekozen omdat het een relatief beperkte inflammatoire reactie geeft. Dermagraft® wordt op het wondbed aangebracht in combinatie met een huident. Deze huident hecht goed aan het wondbed. Dit gebeurt in een 'one-stage procedure'. [1,8,10,71]

Dermagraft® is een zeer sterk materiaal en het is gemakkelijk in gebruik. De cellen blijven viabel, ook na invriezen en weer ontdooien. Optreden van infecties en exsudaten was gering. Ook immunoreacties op de autologe fibroblasten zijn niet gekend en de inflammatoire reactie is gering. Genezing treedt sneller op in vergelijking met de klassieke behandeling. Of er nog donorfibroblasten in de wond aanwezig blijven is niet duidelijk. Dit hoopt men in de toekomst via DNA-analyse te kunnen bepalen. Lichaamseigen elastine werd niet gevonden in het nieuwe weefsel. Een nadeel van Dermagraft® is, dat het soms meerdere malen moet worden aangebracht en dat het misschien eerder een 'wound dressing', dan een permanent dermaal substituuat.

Als er een vicryllaag, zonder daarin gekweekte fibroblasten, op het wondbed wordt gelegd, dan treedt er geen fibrovasculaire ingroei op. Ook sterft de aangebrachte huident af in deze situatie. De fibroblasten zijn dus zeker wel van vitaal belang. [13,16,26,71]

2.6.2 TranCyte®

TranCyte® is ontwikkeld door 'Advanced Tissue Science' in de Verenigde Staten. TranCyte® is uit dezelfde componenten opgebouwd als Dermagraft®. Het werd vroeger ook wel genoemd Dermagraft-TC®, waarin TC staat voor temporary, of transitional cover. [1,8]

Het bestaat uit humane neonatale fibroblasten, die op varkenscollageen in een nylonmatrix (Biobrane® zie eerder) in cultuur worden gebracht. Na 4-6 weken vormt zich een densus cellulair weefsel met veel gesecreteerde matrix proteïnen en groeifactoren, zoals fibronectine, tenascin, glycosaminoglycanen en collageen type 1. Bovenop de gevormde matrix zit een siliconenlaag. Nadien worden de fibroblasten non-viabel gemaakt via vriesdrogen. Het serum van de moeder wordt op voorhand gescreend op ziektes en na vervollediging van het product, wordt het nogmaals getest op steriliteit. [8,13,19,95,98-99]

Aangezien nylon niet degradeert, moet TranCyte® weer verwijderd worden, waardoor het geen permanent dermaal substituuat is. Trancyte® kan meerdere malen aangebracht worden en kan dan na verloop van tijd worden vervangen door een huident. De aangebrachte huident hecht goed aan het wondbed. Het verwijderen gaat gemakkelijk en er is er niet opnieuw excisie of preparatie van het wondbed nodig. [10,16,30,98-99]

TranCyte® hecht zeer goed aan het wondbed en stimuleert epithelisatie. Het vermindert ook het optreden van hypertrofische littekens in vergelijking met de klassieke behandeling, aangezien het de wondheling versnelt. Immers, de sneller de genezing, des te minder de vorming van hypertrofische littekens. Een ander voordeel van snellere wondgenezing is eerder ontslag uit het ziekenhuis. De vorming van granulatieweefsel is zeer gering en ook bloedverlies is gering. Afstoting wordt niet gezien en het uiteindelijk esthetische resultaat na volledige heling is goed. Infecties en immunoreacties zijn zeer beperkt. Overdracht van ziektes is ook niet mogelijk, gezien de intensieve screening. Een nadeel van TranCyte® is, dat het een hoge kostprijs heeft. Nog een voordeel van TranCyte® is, dat het een doorzichtbaar product is, waardoor je de wondgenezing en vochtophoping goed kunt volgen. [8,30,95,98-99]

2.6.3 Hyalograft®

Hyalograft® is gelijk Halomatrix® gebaseerd op esterificatie van hyaluronzuur. Maar nu worden er nog fibroblasten in cultuur gebracht in deze matrix. In een 'two-stage procedure' kan deze matrix bedekt worden met een keratinocytencultuur. Ook heeft men naast de fibroblasten, endotheelcellen in cultuur gebracht, wat resulteerde in vitro in structuren gelijkend op capillairen. [26]

2.7 Synthetische dermale substituten

De derde klasse van dermale substituten zijn de synthetische substituten. Het is opgebouwd uit moleculen en polymeren die normaal niet aanwezig zijn in natuurlijke huid. Op het moment zijn er nog niet veel synthetische substituten in het gebruik, maar een heel aantal ondergaan momenteel testen. Om ervoor te zorgen dat fibroblasten en andere cellen in de matrix zullen migreren, worden er bindingsoppervlaktes en chemotactische factoren toegevoegd. Veel celtypes adhereren namelijk wel aan synthetische materialen, maar de interactie van deze cellen met deze synthetische materialen is anders dan in deze bij een extracellulaire matrix. Men heeft dit probleem opgelost door biomimetische eiwit sequenties toe te voegen aan de synthetische materialen wat leidt tot betere migratie van fibroblasten en verhoogde cel-matrix interacties. Een ander probleem is dat de invaderende cellen, het aanwezige substituuat, of de componenten die door afbraak zijn ontstaan maar niet gemetaboliseerd kunnen worden, na verloop van tijd moeten kunnen afbreken. Immers materialen die aanwezig blijven

in het wondbed, maar zelf niet gemetaboliseerd kunnen worden, zullen uiteindelijk een immuunrespons opwekken. [17]

Discussie

De afgelopen 30 jaar is de ontwikkeling van huidsubstituten enorm vooruit gegaan. Waar vroeger het voorkomen van infectie en daarmee het voorkomen van sterfte de belangrijkste doelstelling was, is nu de doelstelling verschoven naar het verhogen van de kwaliteit van (over)leven. Zo is bijvoorbeeld de functionaliteit van gewrichten essentieel voor een goede levenskwaliteit, dit voornamelijk in het beroepsleven. Daarnaast is het esthetisch resultaat ook zeer belangrijk, voornamelijk wanneer het gaat om brandwondenlittekens in het gezicht en op de handen.

De genezing van brandwonden gaat dikwijls gepaard met hypertrofische littekens en blijvende contracturen, die het functioneel en esthetisch resultaat negatief beïnvloeden. De klassieke behandeling van brandwonden was en is nog altijd het gebruik van partiële dikke huidenten. Doch vanwege het gebrek aan donorplaatsen, de donorplaats-morbiditeit en het nog steeds suboptimale (eind)resultaat, is men op zoek gegaan naar alternatieven.

Momenteel zijn er een heel aantal mogelijkheden als behandeling in de brandwondenzorg. De huidige commercieel beschikbare middelen kan men grofweg in 3 categorieën verdelen: de epidermale substituten, de dermale substituten en de totale substituten.

Wanneer enkel een epidermaal substituuat (of keratinocytecultuur) wordt gebruikt, wordt de dermale laag niet hersteld. Aangezien de wondheling een beter functioneel en esthetisch resultaat heeft wanneer er een dermale component aanwezig is, werden er de afgelopen 30 jaar een heel aantal dermale substituten ontwikkeld. De totale substituten zijn dan een combinatie van epidermale en dermale elementen. De dermale substituten kan men verder onderverdelen naargelang de hoofdcomponent waaruit ze zijn opgebouwd. Zo bestaan er dermale substituten gebaseerd op donorhuid (Alloderm®, Surederm®, Glyaderm®, DermaMatrix®, Graftjacket®), op rundercollageen (Integra®, Matriderm®, Pelnac®, Terudermis®, Renoskin®, Primatrix®, Surgimend®), op varkenscollageen (Permacol®, Oasis®, E-Z-Derm®, Collamend®, Strattice®), op hyaluronzuur (Hyalomatrix®), op neonatale fibroblasten (DermaGraft®, TranCyte®, Hyalograft®) en volledig synthetische dermale substituten. Deze dienen allen als een matrix voor ingroei van fibroblasten en endotheelcellen vanuit het wondbed. De cellulaire substituten zijn daarnaast ook nog metabool actief, omdat ze cytokines en groeifactoren bevatten.

De meeste dermale substituten verdwijnen na enkele dagen/weken volledig uit het wondbed en zijn dus volledig vervangen door lichaamseigen weefsel. Dit maakt het moeilijk, om een goed onderscheid te maken tussen ‘tijdelijke dermale substituten’ en ‘permanente dermale substituten’.

Tot slot zijn er dan nog de totale substituten. Deze zijn opgebouwd uit zowel dermale als epidermale componenten.

Ondanks de enorme vooruitgang in de ontwikkeling van producten in de behandeling van brandwonden, zijn er vandaag de dag ook nog altijd beperkingen. Een open wond zal altijd gesloten moeten worden met een epidermale laag en dit van de patiënt zelf. In de acute fase kan men eventueel wel gebruik maken van tijdelijke afdekkende verbanden, maar erna zal de wond bedekt moeten worden met epidermis van de patiënt zelf. Dit kan via het aanbrengen van een huident, of via het aanbrengen van een keratinocytencultuur. Het nadeel van enkel een epidermale bedekking is dat ze na genezing veel contracturen en hypertrofische littekens achterlaten vanwege het ontbreken van een dermale component. Ook zijn er vaak veel blaren na genezing, dit door het ontbreken van een basale membraan, waardoor de keratinocyten culturen erg fragiel zijn.

Daarom is de ontwikkeling van goede dermale substituten zo belangrijk. Wil men tot een zo goed mogelijk esthetisch en functioneel resultaat komen in de brandwondenzorg, dan moet er een dermale component aanwezig zijn in het gebruikte product. Dermalen substituten genezen namelijk met minder hypertrofische littekens en contracturen. Het grote nadeel blijft wel, dat men nog altijd een epidermale bedekking moet combineren met de dermale vervanging. Dit kan met keratinocyten culturen, maar vanwege hun fragiliteit liever met een partiële dikte huident. In afwachting van een keratinocyten cultuur, of partiële dikte huident, kan men gebruik maken van tijdelijke afdekkende verbanden. Deze tijdelijke epidermale laag is in sommige producten, zoals bijv. Integra®, standaard aanwezig als siliconenlaag. De 'two-stage procedure' gebeurt in de afwezigheid van voldoende huidenten in de acute fase, of wanneer het product een onvoldoende vascularisatie heeft in de acute fase van wondheling, waardoor de huident zou afsterven. Men streeft ernaar de lichaamseigen epidermale bedekking in een 'one-stage procedure' aan te kunnen brengen, zo wordt een tweede ingreep vermeden en vindt er een snellere wondheling plaats, met verkorte hospitalisatieduur.

De gebruikte partiële dikte huident kan veel dunner zijn, dan wanneer gebruikt in de klassieke behandeling, waardoor de morbiditeit thv de donorplaats beperkter is. Op die manier treden er minder pijn, contracturen en hypertrofische littekens op thv de donorplaats, maar er ontstaat wel nog altijd een extra wonde met helingsproces en litteken.

De totale substituten zijn een combinatie van epidermale- en dermale substituten. Hierdoor worden de nadelen van zowel enkel een epidermale bedekking, als enkel een dermale bedekking vermeden. Maar toch ook hier zijn er nog beperkingen. Vanwege de hoge vereisten in de productie en de aanwezigheid van levende cellen, is een totaal substituuat erg duur. Ook zijn de resultaten in vitro beter dan in vivo. De graft is in vitro minder stabiel en overleeft niet altijd even goed, waardoor er meerdere applicaties nodig zijn.

Een overkoepelend probleem in de ontwikkeling van huidsubstituten, is dat de meeste substituten geen, tot maximum twee soorten cellen bevatten, namelijk keratinocyten en fibroblasten. Hierdoor komt de structuur van het substituuat niet volledig overeen met natuurlijk weefsel en kan zowel het functionele als esthetische resultaat niet perfect de natuurlijke huid evenaren. Ook kan het niet terug al

de functies vervullen, die natuurlijke huid heeft.

Het toekomstperspectief bestaat dan ook in het verreiken van de huidige substituten, die nu voornamelijk bestaan uit extracellulaire matrix moleculen en maximum twee soorten cellen. Men zou in de toekomst meerdere cellen en structuren willen toevoegen, om het substituuat te verbeteren en meer op natuurlijk weefsel te laten lijken. Cellen en structuren die men kan toevoegen zijn bijv: melanocyten, adipocyten, sebunklieren en haarfollikels.

Het toevoegen van humane endotheliale cellen afkomstig van de V. Umbilicalis aan een dermale matrix, kan de vascularisatie sterk versnellen en verbeteren, waardoor de graft veel beter overleeft. Nu sterven de meeste endotheliale cellen in cultuur nog af door apoptose en leidt toevoeging van endotheliale cellen tot een teveel verlengde duur van cultuur, waardoor het gebruik van endotheliale cellen van de V. Umbilicalis nog niet standaard wordt toegepast.

Toevoeging van adipocyten kan nuttig zijn bij een wond, waarbij ook grote delen van de subcutis verdwenen zijn. Het aanbrengen van enkel een dermaal en epidermaal substituuat, leidt hier tot een onvoldoende esthetisch resultaat. Nu kan men dit gebrek opvullen via het gebrek van weefselflappen, of via 'lipofilling'. 'Lipofilling' is het transfereren van lichaamseigen levende vetcellen naar de plaats met een weefseldefect, om dit te kunnen opvullen. Er worden altijd meer cellen aangebracht, dan nodig aangezien een deel van de cellen in de eerste week afsterft. De rest van de cellen zijn na een maand ingebouwd in het omringende weefsel. Aangezien de vetcellen lichaamseigen zijn, treedt er geen immunreactie op. Tijdens de procedure treden er zwellingen en hematomen op.

Via het toevoegen van adipocyten aan een substituuat, kan men het gebruik van weefselflappen en de procedure van 'lipofilling' vermijden in de toekomst.

Een ander probleem bij het gebruik van huidsubstituten is de pigmentatie. Deze kan volledig afwezig zijn, of zeer variërend. Door het toevoegen van melanocyten kan men dit in de toekomst misschien ook verbeteren. Melanocyten beschermen de huid ook tegen UV-straling, waardoor de toevoeging van melanocyten zowel een esthetische als functionele doelstelling heeft.

Het gebruik van stamcellen lijkt ook veelbelovend. Ze kunnen immers over lange tijd delen en differentiëren in vele verschillende cellen.

Al deze cellulaire toevoegingen lijken veelbelovend, maar er zijn nog veel problemen die moeten opgelost worden. Voor de kweek van deze verreikte cellulaire producten is namelijk erg veel tijd nodig en een brandwond moet zo snel mogelijk behandeld worden. Wel lijkt er in de toekomst een belangrijke rol voor deze producten te zijn weggelegd in de behandeling van chronische wonden, zoals bijv. ulcera, en geplande wonden, zoals de resectie van bijv. grote naevi. Voor brandwonden en andere acute wonden zijn producten die meteen beschikbaar zijn ('off the shelf') waarschijnlijk beter geschikt, als zo een snellere wondheling zou kunnen bekomen worden. De ontwikkeling van een product geschikt voor alle soorten wonden in elke situatie is daarom ook zeer moeilijk en misschien zelfs wel onmogelijk.

Andere toekomstperspectieven zijn genetische modificatie. Door genetische modificaties kan men wondheling misschien sneller en beter laten verlopen door het verschaffen van genproducten. Hierdoor ontstaat er natuurlijk weefsel dat misschien meer op het oorspronkelijke weefsel lijkt en met een betere functie. Daarnaast kan men door genetische modificatie, een cutane therapie toepassen voor genetische dermatologische aandoeningen. Ook kan men via genetische modificatie, secretie van eiwitten of hormonen in de bloedbaan toelaten voor behandeling van systemische aandoeningen.

Conclusie

De ontwikkeling van huidsubstituten voor zwaarverbrande patiënten begon een dertigtal jaren geleden. Nieuwe producten bereiken de markt, maar om conclusies te kunnen trekken over de uiteindelijke resultaten van deze nieuwe producten, moet nog veel onderzoek worden verricht. Er bestaan al wel enkele studies, maar studies die de producten met elkaar vergelijken zijn er nog niet maar toch noodzakelijk. De voordelen en de nadelen moeten tegen elkaar worden afgewogen, en zeker lange termijn resultaten moeten worden onderzocht.

Nu onderzoekt en vergelijkt men vooral de effecten op korte termijn, zoals de invloed op het ontstaan van infecties en wondheling, maar op de langere termijn is er misschien wel kans op onttaarding.

Een ander belangrijk aspect is de uiteindelijke kost (en terugbetalingsmodaliteiten), want huidsubstituten zijn veel duurder dan de klassieke behandeling. Het ideale product voor elke type wond in elke situatie bestaat nog niet. Het lijkt allemaal veelbelovend, maar er is nog een lange weg te gaan.

Referenties

- [1] BELLO Y. M., FALABELLA A.F., EAGLSTEIN W.H. : Tissue engineered skin. *Am J Clin Dermatol.*, 2001, 2, 305-313.
- [2] BHAVSAR D., TENENHAUS M. : The use of acellular dermal matrix for coverage of exposed joint and extensor mechanism in thermally injured patients with few options, *Open access journal of plastic surgery*, 2008, 8, 333-342
- [3] BURKE J.F., YANNAS I.V., QUINBY W.C., BONDOC C.C., JUNG W.K. : Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury, *Ann. Surg.*, 1981, 194, 413-427.
- [4] CAMPITIELLO F., DELLA CORTE A., FATTOPACE A., D'ACUNZI D., CANONICO S. : The use of artificial dermis in the treatment of chronic and acute wounds: regeneration of dermis and wound healing, *Acta BioMed*, 2005, 76, 69-71.
- [5] HASLIK W., KAMOLZ L.P., NATHSCHLÄGER G., ANDEL H., MEISSL G., FREY M. : First experiences with the collagen-elastin matrix Matriderm as a dermal substitute in severe burn injuries of the hand, *Burns*, 2007, 33, 364-368.
- [6] HEIMBACH D., LUTERMAN A., BURKE J., CRAM A., HERNDON D., HUNT J., JORDAN M., McMANUS W., SOLEM L., WARDEN G., ZAWACKI B. : Artificial dermis for major burns, *Ann. Surg.*, 1988, 319-320.
- [7] HEITLAND A., PIATKOWSKI A., NOAH E.M., PALLUA N. : Update on the use of collagen/glycosaminoglycate skin substitute – six years of experiences with artificial skin in 15 german burn centers, *Burns*, 2004, 30, 471-475.
- [8] JONES I., CURRIE L., MARTIN R. : A guide to biological skin substitutes. *British journal of plastic surgery.*, 2002, 55, 185-193.
- [9] KREMER M., LANG E., BERGER A.C. : Evaluation of dermal-epidermal skin equivalents (composite-skin) of human keratinocytes in a collagen-glycosaminoglycan matrix, *British journal of plastic surgery*, 2000, 53, 459-465.

- [10] KWANG HOON LEE. : Tissue-engineered human living skin substitutes: development and clinical application, *Yonsei Medical Journal*, 2000, 41, 774-779.
- [11] KYUNG CHUL LEE, NO HEE LEE, JAE HO BAN, SUNG MIN JIN. : Surgical treatment using an allograft dermal matrix for nasal septal perforation, *Yonsei Med. J.*, 2008, 49, 244-248.
- [12] MICHAELI D., McPHERSON M. : Immunologic study of artificial skin used in the treatment of thermal injuries, *Journal of burn care and rehabilitation*, 1990, 11, 21-26
- [13] PHAM C., GREENWOOD J., CLELAND H., WOODRUFF P., MADDERN G. : Bioengineered skin substitutes for the management of burns: Asystematic review, *Burns*, 2007, 33, 946-957.
- [14] RYSSEL H., GAZYAKAN E., GERMANN G., ÖHLBAUER M. : The use of matriderm in early excision and simultaneous autologous skin grafting in burns - A pilot study, *Burns*, 2008, 34, 93-97.
- [15] SCHULZ III J.T., TOMPKINS G., BURKE J.F. : Artificial skin, *Annu. Rev. Med.*, 2000, 51, 231-244.
- [16] KIRSNER R.S., FALANGA V., EAGLSTEIN W.H. : The development op bioengineered skin, *Tibtech*, 1998, 16, 246-249.
- [17] VAN DER VEEN V.C., VAN DER WAL M.B.A., VAN LEEUWEN M.C.E., ULRICH M.M.W., MIDDELKOOP E. : Biological background of dermal substitutes, *Burns*, 2009, 3149, 1-17.
- [18] STERN R., McPHERSON M., LONGAKER M.T. : Histologic study of artificial skin used in the treatment of full-thickness thermal injury, *Journal af burn care and rehabilitation*, 1990, 11, 7-13.
- [19] SUPP D.M., BOYCE S.T. : Engineered skin substitutes: practises and potentials, *Clinics in Dermatology*, 2005, 403-412.
- [20] TAKAMI Y., MATSUDA T., YOSHITAKE M., HANUMADASS M., WALTER R.J. : Dispare/detergent treated dermal matrix as a dermal substitute, *Burns*, 1996, 22, 182-190.
- [21] WAINWRIGHT D.J. : Use of an acellular allograft dermal matrix (allograft) in the management of full-thickness burns, *Burns*, 1995, 21, 243-248.

- [22] WALTER R.J., MATSUDA T., REYES H.M., WALTER J.M., HANUMADASS M. : Characterization of acellular dermal matrices (ADMs) prepared by two different methods, *Burns*, 1998, 24, 104-113.
- [23] WISSER D., STEFFES J. : Skin replacement with a collagen based dermal substitute, autologous keratinocytes and fibroblasts in burn trauma, *Burns*, 2003, 29, 375-380.
- [24] PRZYBILSKI M., DEB R., ERDMANN D., GERMANN G. : Aktuelle trends in der Entwicklung von Hautersatzmaterialien, *Der Chirurg*, 2004, 75, 579-587.
- [25] RICHTERS C.D., PIRAYESH A., HOEKSEMA H., KAMPERDIJK E.W.A., KREIS R.W., DUTRIEUX R.P., MONSTREY S., HOEKSTRA. : Development of a dermal matrix from glycerol preserved allogeneic skin, *Cell tissue banking*, 2008, 9, 309-315.
- [26] BRUSSELAERS N., PIRAYESH A., HOEKSEMA H., RICHTERS C.D., VERBELEN J., BELLE H., BLOT S., MONSTREY S. : Skin replacement in burn wounds
- [27] WISSER D, RENNEKAMPFF H.O., SCHALLER H.E. : Skin assessment of burn wounds covered with a collagen based dermal substitute in a 2 year-follow-up, *Burns*, 2004, 30, 399-401.
- [28] SCLAFANI A.P., ROMO III T., JACONO A.A., McCORMICK S., COCKER R., PARKER A. : Evaluation of acellular dermal graft in sheet (Alloderm) and injectable (micronized Alloderm) forms for soft tissue augmentation, *Arch facial plastic surgery*, 2000, 2, 130-136.
- [29] SCLAFANI A.P., ROMO III T., JACONO A.A., McCORMICK S., COCKER R., PARKER A. : Evaluation of acellular dermal graft in sheet (Alloderm) and injectable (micronized Alloderm) forms for soft tissue augmentation, *Arch facial plastic surgery*, 2001, 3, 101-103.
- [30] HERNDON D.N. : Multiple piece use of Dermagraft-TC, *Journal of burn care & rehabilitation*, 1997, 18, S14-S15.
- [31] GIANNOUDIS P.V., POUNTOS I. : Tissue regeneration. The past, the present and the future, *Injury*, 2005, 36S, S2-S5.
- [32] LEON-VILLAPALOS J., ELDARDIRI M., DZIEWULSKI P. : The use of human deceased donor skin allograft in burn care, *Cell Tissue Bank*, 2010, 11, 99-104.

[33] MACHENS H.G., BERGER A.C., MAILAENDER P. : Bioartificial skin, Cell Tissue Organs 2000, 167, 88-94.

[34] BEHR B., MEGERLE K.O., GERMANN G., KLOETERS O. : Neue Konzepte in der Oberflächentherapie bei Verbrennungswunden, Handchirurgie Mikrochirurgie Plastische Chirurgie, 2008, 40, 361-366.

[35] LUMENTA D.B., KAMOLZ L.P., FREY M. : Adult burn patients with more than 60% TBSA involved-meeek and other techniques to overcome restricted skin harvest availability – The viennese concept, Journal of Burn Care & Research, 2009, 30, 231-242.

[36] LATTARI V., JONES M.J., VARCELOTTI J.R., LATENSER B.A., SHERMANN H.F., BARETTE R.R. : The use of a permanent dermal allograft in ful-thickness burns of the hand and foot: A report of three cases, Journal of Burn Care & Rehabilitation, 1997, 18, 147-155.

[37] RENNEKAMPFF H.O., PFAU M., SCHALLER H.E. : Acellular allograft dermal matrix: immediate or delayed epidermal coverage? Burns, 2002, 28, 100-101.

[38] BARRET J.P., DZIEWULSKI P., McCAULEY R.L., HERNDON D.N., DESAI M.H., Dural reconstruction of a class IV calvarial burn with decellularized human dermis, Burns, 1999, 25, 459-462.

[39] LOSEE J.E., FOX I., HUA L.B., CLADIS F.P., SERLETTI J.M. : Transfusion-free pediatric burn surgery: Techniques and strategies, Annals of plastic surgery, 2005, 54, 165-171.

[40] TRUONG A.N. KOWAL-VERN A., LATENSER B.A., WILEY D.E., WALTER R.J. : Comparison of dermal substitutes in wound healing utilizing a nude mouse model, Journal of burns and wounds, 4, 72-82.

[41] GORE D.C. : Utility of acellular allograft dermis in the care of elderly burn patients, Journal of surgical research, 2005, 125, 37-41.

[42] CALLCUT R.A., SCHURR M.J., SLOAN M., FAUCHER L.D. : Clinical experience with Alloderm: A one-staged composite dermal/epidermal replacement utilizing processed cadaver dermis and thin autografts, Burns, 2006, 583-588.

- [43] BANNASCH H., STARK G.B., KNAM F., HORCH R.E., FÖHN M. : Decellularized dermis in combination with cultivated keratinocytes in a short- and long-term animal experimental investigation, *Journal compilation European academy of dermatology and venereology* 2007, 22, 41-49.
- [44] BANNASCH H., UNTERBERG T., FÖHN M., WEYLAND B., HORCH R.E., STARK B. : Cultured keratinocytes in fibrin with decellularised dermis close porcine full-thickness wounds in a single step, *Burns*, 2008, 34, 1015-1021.
- [45] YIM H., CHO Y.S., SEO C.H., LEE B.C., KO J.H., KIM D., HUR J., CHUN W., KIM J.H. : The use of Alloderm on major burn patients: Alloderm prevents post-burn joint contracture, *Burns*, 2010
- [46] GOLINSKI P.A., ZÖLLER N., KIPPENBERGER S., MENKE H., BEREITER-HAHN J., BERND A. : Entwicklung eines transplantierbaren Hautäquivalentes auf Basis von Matriderm mit menschlichen Keratinozyten und Fibroblasten, *Handchirurgie Mikrochirurgie Plastische Chirurgie*, 2009, 41, 327-332.
- [47] HASLIK W., KAMOLZ L.P., MANNA F., HLADIK M., RATH T., FREY M. : Management of full-thickness skin defects in the hand and wrist region: first long-term experiences with the dermal matrix Matriderm, *Journal of plastic, Reconstructive & Aesthetic surgery*, 2010, 63, 360-364.
- [48] KOLOKYTHAS P., AUST M.C., VOGT P.M., PAULSEN F. : Aktuelle Übersicht zum Dermisersatz mit Kollagen-Elastin-Matrix Matriderm bei Brandverletzungen, *Handchirurgie mikrochirurgie Plastische Chirurgie*, 2008, 40, 367-371.
- [49] LEE L.F., PORCH J.V., SPENLER C.W., GARNER W.L. : Integra in lower extremity reconstruction after burn injury, *American society of plastic surgeons*, 2008, 121, 1256-1262.
- [50] LEFFLER M., HORCH R.E., DRAGU A., BACH A.D. : The use of the artificial dermis (Integra) in combination with vacuum assisted closure for reconstruction of an extensive burn scar – A case report, *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*, 2010, 63, e32-e35.
- [51] MELENDEZ M.M., MARTINEZ R.R., DAGUM A.B., McLAIN S., SIMON M., SOBANKO J., ZIMMERMAN T., WETTERAU M., MULLER D., XU X., SINGER A.J., ARORA B. : Porcine wound healing in full-thickness skin defects using Integra with and without fibrin glue with keratinocytes, *Can Journal of plastic surgery*, 2008, 16, 147-152.

- [52] LI A., DEARMAN B.L., CROMPTON K.E., MOORE T.G., GREENWOOD J.E. : Evaluation of a novel biodegradable polymer for the generation of a dermal matrix, *Journal of burn care & research*, 2009, 30, 717-728.
- [53] NGUYEN D.Q.A., POTOKAR T.S., PRICE P. : An objective long-term evaluation of Integra (a dermal skin substitute) and split thickness skin grafts, in acute burns and reconstructive surgery.
- [54] BRUSSELAERS N., LAFAIRE C., ORTIZ S., JACQUEMIN., MONSTREY S. : The consensus of the surgical treatment of burn injuries in Belgium, *Acta Chir Belg*, 2008, 108, 645-650.
- [55] KUMAR P., CLARK M. : Skin disease. In : *Clinical Medicine*, Elsevier Saunders, London, 2005, 1315-1366.
- [56] GAWKRODGER D.J. : *Dermatology*, Churchill Livingstone Elsevier, London, 2008.
- [57] HENRY M.M., THOMPSON J.N. : Principles of plastic surgery. In : *Clinical Surgery*, Elsevier Saunders, London, 2006, 735-746.
- [58] CHU C., McMANUS A.T., MATYLEVICH N.P., GOODWIN C.W., PRUITT B.A. : Integra as a dermal replacement in a meshed composite skin graft in a rat model: A one-step operative procedure, *The journal of trauma, injury, infection and critical care*, 2002, 52, 122-129.
- [59] SUZUKI S., KAWAI K., MORIMOTO N., NISHIMURA Y., IKADA Y. : Long-term follow-up study of artificial dermis composed of outer silicone layer and inner collagen sponge, *British journal of plastic surgery*, 2000, 53, 659-666.
- [60] MIZUNO H., TAKEDA A., UCHINUMA E. : Creation of an acellular dermal matrix from frozen skin, *Aesthetic plastic surgery*, 1999, 23, 316-322.
- [61] TANIHARA M., KAJIWARA K., IDA K., SUZUKI Y., KAMITAKAHARA M. : The biodegradability of poly(Pro-Hyp-Gly) synthetic polypeptide and the promotion of a dermal wound epithelization using a poly(Pro-Hyp-Gly) sponge, *Journal of biomedical materials research part A*, 2007, 133-139.
- [62] SOEJIMA K., CHEN X., NOZAKI M., HORI K., SAKURAI H., TAKEUCHI M. : Novel application method of artificial dermis: One-step grafting procedure of artificial dermis and skin, rat experimental study, *Burns*, 2006, 32, 312-318.

[63] LEE J., JANG Y., OH S. : Use of artificial dermis for free radial forearm flap donor site, *Annals of plastic surgery*, 2005, 55, 500-502.

[64] YURUGI S., HATOKO M., KUWAHARA M., TANAKA A., IIOKA H., NIITSUMA K. : Usefulness and limitations of artificial dermis implantation for posttraumatic deformity, *Aesthetic plastic surgery*, 2002, 26, 360-364.

[65] HATOKO M., KUWAHARA M., TANAKA A., YURUGI S., IIOKA H., NIITSUMA K. : Correction of bone deformity after resection of dermoid cyst using artificial dermis implantation, *Aesthetic plastic surgery*, 2002, 26, 35-39.

[66] BESSHO K., MURAKAMI K., IIZUKA T. : The use of a new bilayer artificial dermis for vestibular extension, *British journal of oral & maxillofacial surgery*, 1998, 36, 457-459.

[67] ROSEN M.J. : Biologic mesh for abdominal wall reconstruction: a critical appraisal, *The American surgeon*, 2010, 76, 1-6.

[68] O'BRIEN J.A., IGNOTZ R., MONTILLA R., BRODERICK G.B., CHRISTAKIS A., DUNN R.M. : Long-term histologic and mechanical results of a Permacol abdominal wall explants, *Hernia*, 2010,

[69] KARPELOWSKY J.S., MILLAR A.J.W. : Porcine dermal collagen (Permacol) for chest and abdominal wall reconstruction in thoraco-omphalopagus conjoined twin separation, *Pediatric Surgery*, 2010, 26, 315-318.

[70] WOTTON F.T., AKOH J.A. : Rejection of Permacol mesh used in abdominal wall repair: A case report, *World Journal of Gastroenterology*, 2009, 15, 4331-4333.

[71] HANSBROUGH J.F., DORE C., HANSBROUGH W.B. : Clinical trials of a living dermal tissue replacement placed beneath meshed, split-thickness skin grafts on excised burn wounds, *Journal of burn care & rehabilitation*, 1992, 13, 519-529.

[72] PAPADOGEORGAKIS N., PETSINIS V., CHRISTOPOULOS P., MAVROVOUNIOTIS N., ALEXANDRIDIS C. : Use of porcine dermal collagen graft (Permacol) in parotid surgery, *British journal of oral and maxillofacial Surgery*, 2009, 47, 378-381.

[73] HSU P.W., SALGADO C.J., KENT K., FINNEGAN M., PELLO M., SIMONS R., ATEBEK U., KANN B. : Evaluation of porcine dermal collagen (Permacol) used in abdominal wall reconstruction, *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2009, 62, 1484-1489.

[74] McLEOD T.M., CAMBREY A., WILLIAMS G., SANDERS R., GREEN C.J. : Evaluation of Permacol as a cultured skin equivalent, *Burns*, 2008, 34, 1169-1175.

[75] AYUBI F.S., ARMSTRONG P.J., MATTIA M.S., PARKER D.M. : Abdominal wall hernia repair: a comparison of Permacol and Surgisis grafts in a rat hernia model, *Hernia*, 2008, 12, 373-378.

[76] SHEVCHENKO R.V., SIBBONS P.D., SHARPE J.R., JAMES S.E. : Use of a novel porcine collagen paste as a dermal substitute in full-thickness wounds, *Wound Rep Reg*, 2008, 16, 198-207.

[77] CHAUDHRY A., GRIFFITHS E.A., SHAH N., RAVI S. : Surgical excision of an abdominal wall granular cell tumour with Permacol mesh reconstruction: a case report, *International seminars in surgical oncology*, 2008, 5.

[78] HAMMOND T.M., CHIN-ALEONG J., NAVSARIA H., WILLIAMS N.S. : Human in vivo cellular response to a cross-linked acellular collagen implant, *British journal of surgery*, 2008, 95, 438-446.

[79] SHAIKH F.M., GIRI S.K., DURRANI S., WALDRON D., GRACE P.A. : Experience with porcine acellular dermal collagen implant in one-stage tension-free reconstruction of acute and chronic abdominal wall defects, *World journal of surgery*, 2007, 31, 1966-1972.

[80] PARKER D.M., ARMSTRONG P.J., FRIZZI J.D., NORTH J.H. : Porcine dermal collagen (Permacol) for abdominal wall reconstruction, *Current Surgery*, 2006, 63, 255-258.

[81] LIYANAGE S.H., PUROHIT G.S., FRYE J.N.R., GIORDANO P. : Anterior abdominal wall reconstruction with a Permacol implant, *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2006, 59, 553-555.

[82] JARMAN-SMITH M.L., BODAMYALI T., STEVENS C., HOWELL J.A., HORROCKS M., CHAUDHURI J.B. : Porcine collagen crosslinking, degradation and its capability for fibroblast adhesion and proliferation, *Journal of materials science: Materials in medicine*, 2004, 15, 925-932.

- [83] McLEOD T.M., SARATHCHANDRA P., WILLIAMS G., SANDERS R., GREEN C.J. : Evaluation of a porcine origin acellular dermal matrix and small intestinal submucosa as a dermal replacements in preventing secondary skin graft contraction, *Burns*, 2004, 30, 431-437.
- [84] McLEOD T.M., WILLIAMS G., SANDERS R., GREEN. : Prefabricated skin flaps in a rat model based on a dermal replacement matrix Permacol, *The British association of plastic surgeons*, 2003, 56, 775-783.
- [85] MOSTOW E.N., HARAWAY G.D., DALRING M., HODDE J.P., KING D. : Effectiveness of an extracellular matrix graft (OASIS Wound Matrix) in the treatment of chronic leg ulcers: A randomized clinical trial, *Journal of vascular Surgery*, 2005, 41, 837-843.
- [86] LAWIN P.B., SILVERSTEIN P. : E-Z-Derm A porcine heterograft material, *American journal of clinical dermatology*, 2002, 3, 507-508.
- [87] BECKER S., SAINT-CYR M., WONG C., DAUWE P., NAGARKAR P., THORNTON J.F., PENG Y. : Alloderm versus DermaMatrix in immediate expander-based breast reconstruction: A preliminary comparison of complication profiles and material compliance, *Plastic and reconstructive Surgery*, 2009, 123, 1-6.
- [88] McCORD C., NAHAI F.R., CODNER M.A., NAHAI F., HESTER T.R. : Use of porcine acellular dermal matrix (Enduragen) grafts in eyelids: A review of 69 patients and 129 eyelids, *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2008, 2007, 1206-1213.
- [89] CILLO J.E., CALOSS R., MILES B.A., ELLIS E. : An unusual response associated with cross-linked porcine dermal collagen (Enduragen) used for reconstruction of a post-traumatic lateral nasal wall deformity, *Journal of oral and maxillofacial Surgery*, 2007, 65, 1017-1022.
- [90] GRAVANTE G., SORGE R., MERONE A., TAMISANI A.M., DI LIONARDO A., SCALISE A., DONEDDU G., MELANDRI D., STRACUZZI G., ONESTI M.G., CERULLI P., PINN R., ESPOSITO G. : Hyalomatrix PA in burn care practice, *Annals of plastic surgery*, 2010, 64, 69-79.
- [91] BRIGIDO S.A. : The use of an acellular dermal regenerative tissue matrix in the treatment of lower extremity wounds: a prospective 16-week pilot study, *International wound journal*, 3, 181-187.

- [92] MARTIN B.R., SANGALANG M., WU S., ARMSTRONG D.G. : Outcomes of allogenic acellular matrix therapy in treatment of diabetic foot wounds: an initial experience, *International wound journal*, 2, 161-165
- [93] MYERS S.R., PARTHA V.N., SORANZO C., PRICE R.D., NAVSARIA H.A. : Hyalomatrix: A temporary epidermal barrier, hyaluronan delivery, and neodermis induction system for keratinocyte stem cell therapy, *Tissue engineering*, 2007, 13, 2733-2741.
- [94] GRAVANTE G., DELOGU D., GIORDAN N., MORANO G., MONTONE A., ESPOSITO G. : The use of Hyalomatrix PA in the treatment of deep partial-thickness burns, *Journal of burn care & rehabilitation*, 2007, 28, 269-274.
- [95] NOORDENBOS J., DORE C., HANSBROUGH J.F. : Safety and eddicacy of TranCyte for the treatment of partial-thickness burns, *Journal of burn care & rehabilitation*, 1999, 20, 275-281.
- [96] SPIELVOGEL R.L.: A histologic study of Dermagraft-TC in patients'burn wounds, *Journal of burn care & rehabilitation*, 1997, 18, S16-S18.
- [97] HANSBROUGH J. : Dermagraft-TC for partial-thickness burns: A clinical evaluation, *Journal of burn care & rehabilitation*, 1997, 18, S25-S28.
- [98] PURDUE G.F., HUNT J.L., STILL J.M., LAW E.J., HERNDON D.N., GOLDFARB I.W., SCHILLER W.R., HANSBROUGH J.F., HICKERSON W.L., MISSAVAGE A.E., SOLEM L.D., DAVIS M., TOTORITIS M., GENTZKOW G.D. : A multicenter clinical trial of a biosynthetic skin replacement, Dermagraft-TC, compared with cryopreserved human cadaver skin for temporary coverage of excised burn wounds, *Journal of burn care & rehabilitation*, 1997, 18, 52-57.
- [99] HANSBROUGH J.F., MOZINGO D.W., KEALEY G.P., DAVIS M., GIDNER A., GENTZKOW G.D. : Clinical trials of a biosynthetic temporary skin replacement, Dermagraft-transitional covering, compared with cryopreserved human cadaver skin for temporary coverage af excised burn wounds, *Journal of burn care & rehabilitation*, 1997, 18, 43-51.
- [100] BEELE H. : Niet-heelkundige wondzorg, Skillslab Universiteit Gent, 2007/2008.

Bijlage 1

Huidlaag		Op basis van..	Voorbeeld
Epidermaal substituut		Keratinocyten	Epicel®, Epidex®, Laserskin®, TransCell®, Bioseed-S®, ReCell®, Cellspray®
Dermaal substituut	Acellulair	Matrix van humane donorhuid	Alloderm®, Surederm®, Glyaderm®, Graftjacket®, DermaMatrix®
		Matrix van rundercollageen	Integra®, Matriderm®, Pelnac®, Terudermis®, Primatrix®, Renoskin®, Surgimend®
		Matrix van varkenscollageen	Permacol®, Oasis®, E-Z-Derm®, Collamend®, Strattice®
		Matrix van hyaluronzuur	Hyalomatrix®
	Cellulair	Matrix + Neonatale fibroblasten	Dermagraft®, TranCyte®, Hyalograft®
Totaal substituut	Cellulair	Matrix + Cellen	Apligraf®, OrCel®

