

AUTOLOGE HUIDTRANSPLANTATEN VOOR DE BEHANDELING VAN EEN THERAPIERESISTENT ULCUS CRURIS

→ Door:
E.M. de Boer, H.M. van den Hoogenband, S. Gibbs
Afdeling Dermatologie, Vrije Universiteit medisch centrum,
Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam

Beenulcera van vasculaire origine hebben een hoge prevalentie, met name op oudere leeftijd, en een langdurig beloop, waardoor de kwaliteit van leven aanzienlijk wordt beïnvloed. Vooral pijn, verminderde fysieke functies en mobiliteit spelen een rol, maar ook depressie en sociaal isolement.¹ De behandeling vergt veel inzet van de patiënt en doet een beroep op veel personele en materiële middelen. De totale kosten van veneuze aandoeningen wordt in landen met goede geneeskundige voorzieningen geschat op 1-3% van de totale kosten in de gezondheidszorg.¹ Van de ulcera is verreweg de meerderheid van grotendeels veneuze origine, maar met het toenemen van de leeftijd neemt ook de kans op een arteriële component toe. Er is bewezen dat compressietherapie een sine-qua-non is bij de behandeling van veneuze ulcera en dat de compressie voldoende hoge druk moet geven om effectief te zijn.² Hiertoe zijn meerdere lagen van hetzelfde type verband nodig. Eveneens bewezen is dat voor het aanleggen van een adequaat compressieverband scholing en veel ervaring onontbeerlijk zijn.² Van de lokale therapiemogelijkheden is wondreiniging de eerste belangrijke fase, hetzij mechanisch uitgevoerd, hetzij enzymatisch. Van de vervolgens aan te brengen wondbedekkers is er geen bewezen het meest effectief; vooral de mate van exsudatie moet sturend zijn voor de keuze.² Ingeval van overmatige contaminatie van de wond zijn middelen die zilver bevatten zinvol en van zilversulfadiazine is op de wondgenezing een positief effect bewezen. Voor lokale antibiotica is geen plaats in de behandeling en systemische antibiotica blijken alleen zinvol in geval van een actieve infectie.² Van de diverse wondbedekkers verscheen recent een overzicht.³ Met behulp van negatieve-druk behandeling (Vacuum Assisted Closure, VAC) wordt de contaminatiegraad verminderd en de angiogenese en de granulatie bevorderd. De meerwaarde van VAC of van transplantatie met eigen huid, hetzij van volledige dikte, hetzij "split skin" bij de behandeling van veneuze ulcera is nog niet in gerandomiseerde studies bewezen.⁴

De recidiefkans na genezing van het beenulcus is groot, zelfs binnen het jaar, en wordt geschat op circa driekwart wanneer geen nabehandeling met compressie wordt gegeven tot circa een kwart bij het dragen van therapeutische elastische kousen van voldoende druk.² De meeste ongecompliceerde ulcera genezen met conventionele therapie, maar ongeveer 20% toont ook dan geen genezigstendens. Speciale maatregelen zijn in zulke gevallen nodig. In onze afdeling werd een uniek autoloog huidtransplantaat ontwikkeld en onderzocht bij patiënten met therapieresistente ulcera.⁵

AUTOLOGE HUIDTRANSPLANTATEN

Een door ons ontwikkelde laboratoriumtechniek, waarop patent is verkregen, stelt ons in staat een stukje geheel autologe huid van volledige dikte te kweken. Deze gekweekte huid lijkt sterk op de eigen huid en bestaat uit een gedifferentieerde epidermis op een met fibroblasten bevolkte dermis. Alleen vaatstructuren en adnexen ontbreken. Vanuit een klein, rond huidbioptje met een diameter van 3 mm worden de keratinocyten en fibroblasten gescheiden en vervolgens gekweekt op acellulaire donordermis. Gezien het acellulaire karakter van de donordermis heeft deze geen antigene eigenschappen. Het resultaat is na drie weken een vierkant stukje levende huid van 1,5 cm² van uitsluitend eigen cellen. Deze gekweekte huid verschilt hierin van alle andere tot nu toe ontwikkelde huidvervangende producten, die altijd tenminste één allogene component hebben. Een afweerreactie zal derhalve niet uitgelokt worden.

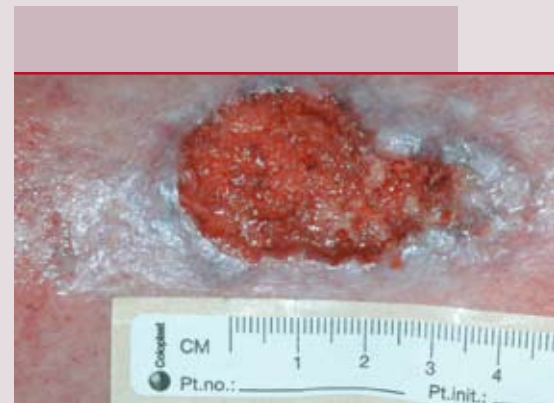
VOORSTUDIE

In de polikliniek Dermatologie werden 14 patiënten met lang bestaande

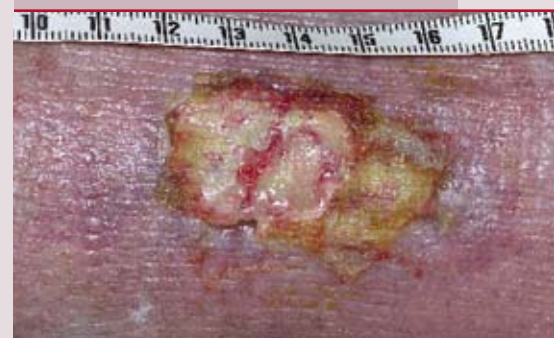
beenulcera geïncludeerd, die niet reageerden op de gebruikelijke kortrek scompressieverbandbehandeling in combinatie met necrotectomie en diverse wondbedekkers. Veelal had tevoren chirurgische therapie van varices plaatsgevonden en/of sclerocompressietherapie en/of huidtransplantatie van volledige of partiële dikte. Alle patiënten werden in het ziekenhuis opgenomen en gedurende 5-7 dagen voorbehandeld met negatieve drukbehandeling (VAC) om verdere wondreiniging te bewerkstelligen en granulatie te stimuleren. Vervolgens werden de autologe huidtransplantaten, verkregen uit de 3 weken tevoren genomen biopten, op het ulcus gelegd en gefixeerd met een vetgaas. Met een kortrekscompressieverband hielden de patiënten nog 5 dagen bedrust om verschuiving van de transplantaten tegen te gaan. Hierna werd de gebruikelijke poliklinische ambulante compressietherapie hervat. Alle patiënten meldden snel afname van de pijn na het aanbrengen van de transplantaten. In 11 van de 19 ulcera (1-10 cm²) groeiden de transplantaten direct in in het wondbed en trad volledige genezing in binnen 8 weken. In de overige 8 grotere ulcera en/of meer gecompliceerde ulcera (60-130 cm²) trad geen volledige ingroei van de transplantaten op, maar wel een opmerkelijke stimulering van de wondgenezing met dichtgaan van 5 ulcera in de 8 weken controleperiode en aanzienlijke reductie van de omvang van de andere 3 ulcera. Bijwerkingen traden niet op en alle patiënten verdroegen de pijnloze behandeling zonder problemen. De donorplekjes genazen snel en voorspoedig. Nabehandeling met therapeutische elastische kousen werd steeds gestimuleerd om de kans op recidief te voorkomen.

DISCUSSIE

In onze studie werden patiënten met zeer therapieresistente beenulcera van uiteenlopende origine behandeld met in ons eigen laboratorium gekweekte autologe huidtransplantaten. Het voordeel van gekweekte huid is dat de levende cellen, die op de wond worden aangebracht, een mengsel van cytokinen, chemokinen en groeifactoren uitscheiden, die de wondgenezing bevorderen. De angiogenese, de vorming van granulatieweefsel en de epithelialisatie worden gestimuleerd, terwijl tegelijkertijd de wond bedekt wordt. Een ander voordeel boven een conventionele transplantatie is dat slechts een kleine hoeveelheid huid hoeft te worden afgenomen, zodat snellere genezing van de donorplaats optreedt. Verder kan in het laboratorium de hoeveelheid groeifactoren worden gemanipuleerd. Dit is van belang, omdat voor behandeling van een chronische beenwond een transplantaat andere eigenschappen nodig heeft dan voor behandeling van een acute wond, zoals bijvoorbeeld een brandwond. De in ons laboratorium gekweekte huid is volledig autoloog en bevat ook geen allergene componenten. Op dit moment is deze wijze van behandelen uniek. Om de meerwaarde van autologe huidtransplantaten bij de behandeling van ulcera crurum van uiteenlopende origine te bewijzen, loopt op dit ogenblik een onderzoek in meerdere centra in Nederland. Patiënten worden gerandomiseerd behandeld, zowel in klinische als in poliklinische omstandigheden. Tevens wordt gedurende langere tijd geëvalueerd om de kans op recidief te documenteren. Verder wordt in het laboratorium de techniek verfijnd en wordt onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om bloedvaten in de gekweekte huid te brengen.



➤ VOOR AANBRENGEN TRANSPLANTATEN



➤ TRANSPLANTATEN NA 1 WEEK



➤ NA 2 MAANDEN

LITERATUUR

1. Bergan J, Schmid-Schoenbein GW, Coleridge Smith PD, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Mechanisms of disease: Chronic Venous Disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 488-98.
2. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie/CBO 2005, ISBN 90-8523-059-4, on line www.cbo.nl.
3. Ubbink DTh, Vermeulen H, Lubbers MJ. Lokale wondzorg: evidence-based behandelingen en verbandmaterialen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 1165-72.
4. Jones JE, Nelson EA. Skin grafting for venous leg ulcers. *Cochrane database Syst rev* 200 (2): CD 001737.
5. Gibbs S, van den Hoogenband HM, Kirtschig G et al. Autologous full-thickness skin substitute for healing chronic wounds. *Br J Dermatol* 2006; 155: 267-74.