

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De afgelopen 20 jaar hebben grote veranderingen plaats gevonden binnen de brandwondenzorg. Een aantal verbeteringen binnen de acute brandwondenzorg heeft ervoor gezorgd dat de sterfte van patiënten met brandwonden aanzienlijk is gedaald. Als positief gevolg hiervan is er nu meer ruimte om te focussen op uitkomstmaten zoals littekenkwaliteit en kwaliteit van leven. De studies beschreven in dit proefschrift richten zich op het verbeteren van deze uitkomstmaten. Het proefschrift is opgedeeld in drie delen: de beoordeling van brandwonden ([Deel I](#)), littekenevaluatie ([Deel II](#)) en reconstructieve operatie technieken ([Deel III](#)).

Deel I. Beoordeling van brandwonden

Iedere brandwondenarts stelt zichzelf regelmatig de vraag: “zal deze wond genezen door middel van conservatieve behandeling (met verbandmiddelen) of is een chirurgische behandeling (met huidtransplantaties) nodig?” Deze vraag is van belang om een uitspraak te kunnen doen over de wondgenezing, maar daardoor ook al over de uiteindelijke littekenkwaliteit.

Om de vraag te kunnen beantwoorden, zullen de meeste artsen beamen dat het essentieel is om een adequate beoordeling van de ernst of ‘diepte’ van een brandwond te verrichten. Deze beoordeling betreft een diagnose, maar indirect geeft het dus ook een prognose. Wereldwijd is ‘klinische evaluatie’ de meest gebruikte methode om brandwonden te beoordelen. Door middel van visuele en tactiele inspectie van het wondoppervlak kan de brandwond worden toegewezen aan een bepaalde categorie van een classificatiesysteem. In [hoofdstuk 2](#) is de ontwikkeling van brandwond classificatiesystemen door de jaren heen beschreven en is geconcludeerd dat er meerdere classificatiesystemen gelijktijdig worden gebruikt. Dit resulteert soms in misverstanden en het belemmert een juiste vergelijking tussen klinische studies. In [hoofdstuk 2](#) is daarom benadrukt dat het van groot belang is om een gemeenschappelijke taal te spreken, zowel in onderzoek als in de klinische beoordeling van patiënten met brandwonden. Dit kan mogelijk door standaardisatie worden bereikt. Derhalve hebben we een schema voorgesteld dat gebruikt kan worden bij de beoordeling van brandwonden. Het schema bevat de volgende aspecten van brandwonden: de pathofysiologie, klinische symptomen, de classificatie en mogelijke behandelmodaliteiten. Daarnaast omvat het schema de uitkomstmaten van laser Doppler imaging (LDI). Dit is een instrument dat de doorbloeding van brandwonden meet en op basis daarvan informatie geeft over de mogelijke genezingsstijd. Momenteel is LDI het beste meetinstrument op basis van de state-of-the-art technologie, zoals in [hoofdstuk 3](#) is getoond. Aangezien het moeilijk is om de exacte hoeveelheid aangedaan weefsel vast te stellen met klinische evaluatie, wordt aanbevolen LDI te gebruiken om de validiteit van de beoordeling van brandwonden te verbeteren. Het voorgestelde schema is zodanig ontwikkeld dat deze kan worden uitgebreid met andere meetinstrumenten naast LDI, zoals thermografie.

In [hoofdstuk 4 en 5](#) zijn studies beschreven waarin twee thermografie camera’s klinisch zijn geëvalueerd. Met behulp van die evaluatie kunnen we achterhalen of deze meetinstrumenten

geschikt zijn om klinici te helpen bij de beoordeling van brandwonden. Voordelen van thermografie camera's zijn de handzaamheid, lage prijs en gebruiksvriendelijkheid, waardoor simpele en snelle metingen in de klinische praktijk mogelijk zijn. Bovendien toont de techniek een goede betrouwbaarheid, echter, de validiteit was nog niet optimaal en kan worden verbeterd. Het is bijvoorbeeld mogelijk om de validiteit te optimaliseren wanneer de camera als aanvullende test wordt gebruikt. Daarom wordt een grotere studie voorgesteld waarin de validiteit van de FLIR ONE thermische camera wordt getest in combinatie met klinische evaluatie.

Om in de toekomst goed onderzoek te doen naar behandelingen voor brandwonden zijn valide en betrouwbare methoden nodig om het resultaat te kunnen meten. Door de nadruk te leggen op het belang van een uniform classificatiesysteem en het gebruik van meetinstrumenten bij de beoordeling van brandwonden, hopen we onderzoekers en klinici aan te moedigen om de focus op standaardisatie te vergroten.

Deel II. Aspecten van littekenevaluatie

Naast de beoordeling van brandwonden omvat dit proefschrift een aantal hoofdstukken waarin diverse aspecten van littekenevaluatie worden beschreven. Als eerste werd gekeken naar de beoordeling van hypertrofische littekens en keloiden. Dit zijn twee vormen van problematische littekens die vaak een aanvullende behandeling vereisen. Om de respons op behandelingen en/of interventies te kunnen volgen, is het van belang om adequate littekenevaluatie uit te voeren. Vanwege de opmerkelijke dikte van deze type littekens, zijn behandelingen vaak gericht op het afvlakken van het litteken. Hierdoor is 'volume' een belangrijke littekeneigenschap om te beoordelen. Lange tijd was er geen meetinstrument beschikbaar om het volume op een niet-invasieve manier vast te stellen. De studie beschreven in [hoofdstuk 6](#) laat zien dat driedimensionale (3D) stereofotogrammetrie gebruikt kan worden om het littekenvolume kwantitatief te meten voor onderzoeksdoeleinden. Voor de *klinische* follow-up van een individuele patiënt was de meetfout te hoog. Momenteel komen er andere 3D-technieken en meetinstrumenten op de markt, zoals de Structured 3D-scanner™ (Occipital en Lynx laboratoria, Boulder, Colorado, USA). Deze scanner biedt mogelijk nog betere resultaten. We verwachten dat 3D technieken in de toekomst niet alleen binnen de littekenevaluatie zullen worden gebruikt, maar ook binnen de reconstructieve chirurgie door middel van 3D-scannen en printen van patiënt-specifieke (bioactieve) weefselconstructies.

Een andere eigenschap van hypertrofische littekens is dat het litteken vaak rood is. In [hoofdstuk 7](#) zijn hypertrofische littekens beoordeeld door verschillende technieken; LDI, een kleurmeter, subjectieve beoordeling en in het laboratorium middels een immunohistochemische kleuring van een stukje littekenweefsel. Deze technieken richten zich in zekere zin allemaal op de afwijkende kleur/roodheid van de littekens. Er is geconstateerd dat de uitkomstmaten van de technieken door elkaar heen worden gebruikt en soms worden verzameld onder de overkoepelende term 'vascularisatie'. Dit kan voor verwarring zorgen en bovendien was nog nooit getest in hoeverre de uitkomsten van de technieken gecorreleerd zijn. In de studie beschreven in

hoofdstuk 7 is enkel een statistisch significante correlatie gevonden tussen de waarden van de kleurmeter en de subjectieve beoordeling van de roodheid. Daarom is het van belang om in de toekomst nauwkeurig te definiëren welk eigenschap van een litteken men beoogt te meten. Dit dient binnen onderzoek te gebeuren maar ook in de dagelijkse klinische praktijk.

De meest experimentele studie van dit proefschrift is beschreven in hoofdstuk 8, waarin de geschiktheid van een op maat gemaakt instrument is onderzocht: polarisatie gevoelige optische coherentie tomografie (OCT). Dit is een hightech instrument dat in staat is om informatie te geven over de hoeveelheid collageen dat zich in littekens bevindt. OCT is een niet-invasieve techniek waarbij licht wordt gebruikt om beelden van ongeveer 1,5 mm weefsel in diepte te produceren. Er is geconcludeerd dat bepaalde eigenschappen van een litteken, gevormd door de recht uitgelijnde collageenvezels, kunnen worden afgebeeld en gekwantificeerd met het polarisatie gevoelige OCT-systeem. Er zijn aanvullende studies nodig om de techniek verder te ontwikkelen met als doel om uiteindelijk minder tijd te besteden aan de verwerking van gegevens en de interpretatie van de beelden. In de toekomst zal het misschien mogelijk zijn om de techniek te gebruiken voor observatie van (de ontwikkeling van) littekens in de dagelijkse klinische praktijk.

Deel III. Nieuwe technieken binnen de reconstructieve chirurgie

In het derde deel van dit proefschrift zijn chirurgische technieken geëvalueerd voor de behandeling van patiënten met contracturen en vastzittende littekens (zie Figuur 1 Introductie), met als doel hun levenskwaliteit te verbeteren. Contracturen ontstaan doordat littekens de neiging hebben om samen te trekken, waardoor een relatief tekort aan huid ontstaat. Vastzittende littekens zijn veelal het gevolg van de afwezigheid van de onderhuidse vetlaag, de subcutis. Deze anatomische structuur kan aangedaan zijn door ernstige brandwonden of indien het noodgedwongen verwijderd wordt gedurende een operatie.

Vanwege de aanzienlijke beperkingen die in het dagelijks leven door littekencontracturen worden veroorzaakt, is het vaak nodig om deze littekens chirurgisch te behandelen. Deze behandeling berust op het opheffen van de contractuur en vervolgens het opvullen van het defect met gezonde huid van elders. Hierdoor wordt meer ruimte en bewegingsvrijheid verkregen. Het is bekend dat de toegevoegde gezonde huid in zekere mate weer kan krimpen over de tijd heen. Daarom is het van belang om te onderzoeken welk type toegevoegde huid een aantal maanden na de operatie een zo optimaal mogelijk oppervlak behoudt. In een gerandomiseerde gecontroleerde studie [hoofdstuk 9] is de effectiviteit van lokale huidlappen (inclusief onderliggend vetweefsel en een bloedvat/perforator) vergeleken met een huidtransplantaat van volledige dikte ten behoeve van het opheffen van contracturen. Er is aangetoond dat de oppervlakte van de perforator huidlappen in een periode van 12 maanden stijgt tot 142% van het initiële oppervlak, terwijl 92% van het oppervlak van de volledige dikte huidtransplantaten overblijft. Daarnaast was de uiteindelijke littekenkwaliteit na een huidlap superieur ten opzichte van een huidtransplantaat en is een lager percentage necrose in huidlappen gevonden; 6% versus 17% in de huidtransplantaten. Daarom wordt het sterk aanbevolen, indien mogelijk, lokale huidlappen gebaseerd op een perforator (bloedvat) te gebruiken in plaats van volledige dikte huidtransplantaten voor het opheffen van contracturen.

De studies aan het einde van dit proefschrift ([hoofdstuk 10 en 11](#)) richten zich op het gebruik van autologe (lichaamseigen) vettransplantatie. Ernstige verwondingen, zoals brandwonden of necrotiserende fasciitis (vleesetende bacterie), kunnen niet alleen de huid, maar ook het onderliggende vetweefsel aantasten. De resulterende littekens zitten vervolgens vast op de onderliggende structuren zoals pezen, spieren of bot. Hierdoor ontstaat stijfheid, pijn en soms wrijving of een bewegingsbeperking. Vettransplantatie biedt de mogelijkheid om een dunne maar functionele glijlaag onder deze littekens te reconstrueren. In [hoofdstuk 10 en 11](#) is de effectiviteit van een eenmalige behandeling met vettransplantatie aangetoond door het waarnemen van een verbeterde plooibaarheid en littekenkwaliteit 3 en 12 maanden na de operatie. Dit is de eerste klinische studie waarbij het langetermijneffect van vettransplantatie op functionele littekenparameters is beoordeeld met behulp van een uitgebreid littekenprotocol. Vanwege het feit dat vettransplantatie niet vergoed werd in Nederland, heeft deze studie bijgedragen aan noodzakelijk bewijs voor de zorgverzekeraars. Op het moment van afronden van dit proefschrift, in juni 2017, is bekend geworden dat vettransplantatie voor de indicatie 'vastzittende littekens' is toegevoegd aan het basispakket.

De huidige resultaten kunnen worden uitgebreid door in de toekomst onderzoek te verrichten naar de functionele verbetering en mobiliteit van patiënten na behandeling met vettransplantatie. Zeker wanneer meerdere vettransplantaties worden uitgevoerd op grotere littekenoppervlakken, is het van belang om het effect op de kwaliteit van het leven te onderzoeken. Naast de gepresenteerde klinische studies over de effectiviteit van vettransplantatie is een kort manuscript ('Letter to the Editor') toegevoegd aan dit proefschrift ([hoofdstuk 12](#)), waarin de resultaten van een gerandomiseerde gecontroleerde studie uitgevoerd door collega's zijn beschouwd. Met betrekking tot het opzetten van toekomstige studies op het gebied van vettransplantatie biedt dit opinie stuk een aantal overwegingen.

Gezien het overtuigende bewijs dat zowel huidlappen gebaseerd op een perforator als vettransplantatie effectieve, veelzijdige en veilige behandelingen zijn, wordt aanbevolen om deze technieken toe te voegen als behandelopties binnen de reconstructieve (brandwond) chirurgie.

In [hoofdstuk 13](#) zijn de conclusies van dit proefschrift bediscussieerd en is een uiteenzetting gegeven wat betreft het toekomstperspectief binnen de brandwondenzorg. Onze onderzoeksgroep heeft nieuwe inzichten verkregen door de studies die in dit proefschrift zijn beschreven. Dit betreft inzicht in de classificatie van brandwonden, in uitkomstmaten voor de beoordeling van brandwonden en littekens en in het gebruik van juiste terminologie. Daarnaast zijn er twee nieuwe reconstructieve operatietechnieken beschreven die kunnen bijdragen aan een betere littekenkwaliteit en daardoor kwaliteit van leven van patiënten. Tot slot zijn in de Discussie een aantal nieuwe projecten aangehaald, zoals de ontwikkeling van de POSAS 3.0 (een littekenscoringsschaal), 'big data' en 3D-scannen en printen, omdat we van mening zijn dat deze projecten de komende jaren een belangrijke rol zullen spelen binnen de verbetering van de brandwondenzorg.