

INHOUDSOPGAVE

ACHTERGRONDINFORMATIE**Onderbouwing van de richtlijn****A. Preventie, educatie en psychosociale factoren****Uitgangsvragen:**

1. Is educatie van patiënten effectief ter preventie van voetulcera en amputaties bij patiënten met diabetes mellitus?
2. Wat is de invloed van zorginterventies, waaronder podotherapie, op het voorkómen van diabetische voetulcera?

B. Biomechanische factoren bij diabetische voetproblemen**Uitgangsvragen:**

1. *Plantaire voetdrukmetingen:*
 - A. Zijn plantaire voetdrukmetingen met een platform of meetinlegzolen betrouwbaar om overmatige druk vast te stellen bij patiënten met diabetes mellitus?
 - B. Kan met behulp van plantaire voetdrukmetingen met een elektronisch platform of meetinlegzolen vastgesteld worden welke patiënten met diabetes mellitus een hoog risico hebben op het ontwikkelen van een plantair ulcus?
2. *Mechanische interventies ter preventie of behandeling van voetulcus:*
 - 2.1 Niet-chirurgische behandeling van beperkte gewrichtsbewegelijkheid:
Leidt niet-chirurgische behandeling van beperkte gewrichtsbewegelijkheid tot preventie van ulcera bij patiënten met diabetes mellitus?
 - 2.2 Total contact cast:
 - A. Leidt de behandeling van een voetulcus bij patiënten met diabetes mellitus met een total contact cast vaker en sneller tot wondgenezing in vergelijking met een cast walker of therapeutisch schoeisel?
 - B. Treden er bij de behandeling van een voetulcus bij patiënten met diabetes mellitus met een total contact cast vaker specifieke nadelige bijwerkingen op in vergelijking met een cast walker of therapeutisch schoeisel?
 - 2.3 Schoeisel en inlegzolen:
 - A. Kan een specifiek soort schoeisel, met of zonder inlegzool, het ontstaan van een ulcus voorkomen bij patiënten met diabetes mellitus met verhoogd risico op het ontstaan van een etulcus?
 - B. Kan een specifiek soort schoeisel, met of zonder inlegzool, de wondgenezing bevorderen bij patiënten met diabetes mellitus met een voetulcus?
 - 2.4 Teenorthesen en teenprothesen:
 - A. Kan een teenorthese of teenprothese het ontstaan van een ulcus voorkomen bij patiënten met diabetes mellitus met verhoogd risico op het ontstaan van een voetulcus?
 - B. Kan een teenorthese de wondgenezing bevorderen bij patiënten met diabetes mellitus met een voetulcus?
 - 2.5 Sokken en elastische kousen:
Kan een specifieke soort sok of kous het ontstaan van een ulcus voorkomen bij patiënten met diabetes mellitus met verhoogd risico op het ontstaan van een voetulcus?
 - 2.6 Correctieve chirurgie:
Welke operatieve (correctieve) behandelingen leiden tot een vermindering van ulcusvorming aan de voeten bij patiënten met diabetes mellitus?
- 3 *Charcot voet*

C. Infectie**D. Wondbehandeling****Uitgangsvragen:**

1. Heeft debridement een gunstig effect op de wondgenezing van een diabetisch voetulcus in vergelijking met standaard wondbehandeling?
2. Welke wondbedekkers hebben een gunstig effect op de wondgenezing?
3. Hebben topicale agentia een plaats in de wondbehandeling van een diabetisch ulcus?
4. Hebben groeifactoren een gunstig effect op de genezing van diabetische voetulcera?

5. Is er plaats voor gebruik van huidtransplantaten of gekweekte huidpreparaten bij de behandeling van een diabetisch voetulcus?
6. Kunnen extracellulaire matrixcomponenten een rol spelen bij de behandeling van diabetische voetulcera?
7. Kan Vacuum Assisted Closure leiden tot een versnelde wondgenezing bij een diabetisch voetulcus?

E. Evidence tabellen bij hoofdstukken

Preventie en educatie
Biomechanische factoren
Wondbehandeling

ACHTERGRONDINFORMATIE

A. PREVENTIE EN EDUCATIE

Uitgangsvraag: Is educatie van patiënten effectief ter preventie van voetulcera en amputaties bij patiënten met diabetes mellitus?

Wetenschappelijke onderbouwing

In een recente Cochrane review over de effectiviteit van educatie voor de preventie van voetulcera van patiënten met diabetes mellitus werden 9 prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) geïnccludeerd (Valk et al. 2005). In 4 studies werden ulcera en amputaties als uitkomstmaat gebruikt. In de overige studies werd alleen het effect op kennis en gedrag bestudeerd. De methodologische kwaliteit van de geïnccludeerde studies was laag (interne validiteitscore (range 0-10) van de geïnccludeerde studies varieerde van 2 tot 5).

In vier RCT's werd het effect van intensieve patiënteneducatie vergeleken met beperkte educatie in de controlegroep (Malone et al. 1989, Barth et al. 1991, Kruger et al. 1992, Ronnema et al. 1997 en Hamlainen et al. 1998). De resultaten van een van deze RCT's werden beschreven in twee verschillende publicaties (Ronnema et al. 1997 en Hamlainen et al. 1998). In een van de twee studies waarin ulcera en amputaties als uitkomst werden gerapporteerd werd na een jaar follow-up een significante reductie van beide uitkomsten gevonden in de interventiegroep. In deze studie was sprake van een overschatting van de precisie en daardoor de mogelijkheid om statistisch significante resultaten te behalen doordat de statistische analyse op het niveau van het aantal benen werd gedaan in plaats van op het niveau van de patiënt ('unit of analysis error'). Tevens werden in deze studie alleen patiënten geïnccludeerd met een hoog risico op het ontstaan van ulcera en amputaties omdat zij waren verwezen i.v.m. reeds bestaande voet infecties, voetulcera of eerdere amputaties (Malone et al. 1989). In de andere studie werden het aantal amputaties en de prevalentie van ulcera na 7 jaar follow-up als uitkomsten gerapporteerd en hierbij werd geen verschil gevonden tussen de interventie en controle groep (Ronnema et al. 1997 en Hamlainen et al. 1998). In de andere studies werden alleen kennis over voetverzorging, gedragsscores of het ontstaan van callus vergeleken. In twee studies verbeterde de kennis over voetverzorging significant in de interventiegroep, in één studie verbeterde deze kennis alleen significant in de controlegroep. (Barth et al. 1991, Kruger et al. 1992, Hamlainen et al. 1997).

In één studie werd het effect van educatie op het gebied van voetverzorging dat onderdeel uitmaakt van algemene diabetes educatie vergeleken met reguliere diabeteszorg. In deze studie werd geen significant verschil gevonden met betrekking tot het aantal amputaties. Verder werden geen significante verschillen gevonden in gedrag met betrekking tot voetverzorging, callusvorming, nagelproblemen en schimmelinfecties tussen de interventie en controlegroep. (Bloomgarden et al. 1997)

In een andere studie werd educatie over diabetische voetproblemen als onderdeel van algemene diabeteseducatie gegeven aan zowel patiënten als hun behandelaars. Deze educatie was onderdeel van een complexe interventie waarbij tevens gebruik werd gemaakt van reminders met behulp van telefoon en briefkaarten en er werd een contract getekend over gedrag (Litzelman et al. 1993). Het aantal ernstige voet laesies, die geclassificeerd waren als 'tenminste kleine niet ulcererende laesies met klinische aanwijzingen voor genezing of een blaas', was significant lager in de interventiegroep dan in de controlegroep na een follow-up van anderhalf jaar. Tevens werd een significante verbetering gevonden in het gedrag t.a.v. voetverzorging in de interventiegroep. Er werden echter geen significante effecten gevonden op de samengestelde uitkomst 'alle voetlaesies' en amputaties.

Drie studies evalueerden het effect van educatie die was aangepast aan de individuele behoeften van de patiënten. De uitkomsten van deze studies waren in tegenspraak met elkaar (Mazucca et al. 1986, Rettig et al. 1986, Corbett 2003).

Conclusie

De bestaande RCT's naar het effect van patiënteneducatie gericht op de preventie van voetulceratie en amputaties bij patiënten met diabetes mellitus zijn van lage methodologische kwaliteit.

Niveau 2	Kennis op het gebied van voetverzorging en voetzorg door de patiënt zelf lijken met name op de korte termijn te verbeteren door educatie. De inhoud en toegepaste methode van patiënteneducatie in de beschikbare studies was zeer uiteenlopend zodat de beste methode niet duidelijk uit de studies is te formuleren.
----------	--

Aanbevelingen

- o Alle patiënten met diabetes mellitus dienen jaarlijks tijdens een van de reguliere diabetescontroles algemene voorlichting te krijgen over voetproblemen. Vooral bij patiënten met een verhoogd risico op het ontstaan van een voetulcus (Simm's classificatie 1 en hoger) dient gerichte en gestructureerde educatie gegeven te worden. Het doel van educatie is om de zelfzorg en het gedrag te verbeteren om voetulcera te voorkomen.

Methode van educatie:

Educatie kan gegeven worden in een groep als ook individueel. Daarbij is van belang dat de educatiemomenten herhaald worden en integraal onderdeel uitmaken van de patiëntcontacten in het kader van de diabeteszorg. Het is essentieel dat wordt nagegaan of de patiënt de informatie heeft begrepen en of hij of zij gemotiveerd is om het geleerde in de praktijk te brengen. In de ideale situatie is het hele behandelteam vanuit hun specifieke expertise bij de educatie betrokken. Het is daarbij van belang dat de informatie eenduidig is en elkaar aanvult. Er kan gebruik gemaakt worden van mondelinge informatieoverdracht, informatie folders, diapresentaties, instructievideo's, etc. Tevens kunnen de voetzorg procedures gedemonstreerd worden en door de patiënt onder supervisie geoefend worden.

Inhoud van educatie:

Er wordt aanbevolen om de inhoud van brochures af te stemmen op de mate van risico op een voetulcus.

- Bij gevoelloosheid werken gewone alarmsignalen zoals pijn onvoldoende om een wondje of ontsteking op tijd zelf op te merken.
- Bij het ontstaan van wondjes moet direct contact opgenomen worden met de behandelend arts.
- De patiënt wordt geleerd om de voeten dagelijks te bekijken waarbij wordt gelet op roodheid, blaren, wondjes eeltvorming en kloven. Daarbij wordt zonnodig een spiegel gebruikt of een huisgenoot ingeschakeld.
- De voeten worden dagelijks gewassen waarbij te koud of te warm water wordt vermeden. De voeten worden vervolgens goed maar voorzichtig deppend afgedroogd en ingewreven met een olie of geschikte vette voetcrème, echter niet tussen de tenen. Let speciaal op de ruimte tussen de derde/vierde en vierde/vijfde teen om te zien of er kloofjes of schilfers zijn en overleg met de behandelend arts of verpleegkundige.
- Gebruik in bed nooit een kruik.
- Nagels mogen alleen recht te worden afgeknipt om ingegroeide teennagels te voorkomen.
- Eelt en likdoorns dienen verwijderd te worden, maar alleen door een podotherapeut of pedicure met diabetes aantekening. Geen likdoornpleisters gebruiken.
- Loop binnens- en buitenshuis zoveel mogelijk op schoenen
- Alleen het schoeisel dat geadviseerd is door de behandelaar dient te worden gedragen. Dit schoeisel moet altijd worden gedragen, ook binnenshuis.
- Inspecteer de schoenen voor het dragen dagelijks op steentjes, richels, stiknaden of andere zaken en klop ze dagelijks voor gebruik uit.
- Koop nieuwe schoenen aan het eind van de dag omdat de voeten dan het meest zijn opgezet en loop ze geleidelijk in.
- Doordat de voeten aan het einde van de dag zijn opgezet kan het zelfs nodig zijn om dan een grotere maat schoenen te dragen.
- Gebruik sokken of kousen zonder naden of stoppen.
- Gebruik geen gaas, watjes, verband of likdoornringetjes ter bescherming van de voet. Dit wordt bij de gevoelloze voet niet gevoeld maar neemt wel ruimte in en kan daardoor nieuwe drukplekken en ulcera geven.

ZORGINTERVENTIES TER PREVENTIE VAN DIABETISCHE VOETULCERA WAARONDER PODOThERAPIE

Uitgangsvraag: Wat is de invloed van zorginterventies, waaronder podotherapie, op het voorkómen van diabetische voetulcera?

Wetenschappelijke onderbouwing

Met behulp van de zoekstrategie gebruikt in de Cochrane review over het effect van patiënten educatie voor de preventie van diabetische voetproblemen werden 4 RCT's geïdentificeerd waarin het effect van zorginterventies ter preventie van voetulceratie werd onderzocht (Valk 2005). De methodologische kwaliteit van de geïnccludeerde studies was matig tot redelijk, de interne validiteitscore (range 0-10) varieerde van 4 tot 7.

In twee RCT's werd het effect van regelmatige podotherapeutische behandeling gecombineerd met educatie en vergeleken met gebruikelijke zorg. In één studie werden alleen patiënten met een hoog risico op voetulcera of amputaties geïnccludeerd omdat zij eerder een voetulcus hadden gehad. Dit betrof een kleine studie met een gemiddelde follow-up van 1 jaar. Het risico op het ontstaan van een ulcus in de interventie groep was 40% lager dan in de controlegroep, echter dit effect was niet significant. Het aantal amputaties verschilde niet (Plank 2003). Uit de andere studie bleek dat wekelijkse podotherapeutische zorg en zonodig aangepast schoeisel voor een subgroep van 128 patiënten met een hoog risico op een ulcus uit een totaal van 1001 patiënten na 2 jaar leidde tot een significante reductie van het aantal amputaties in vergelijking met 1000 patiënten die reguliere zorg kregen. Er was geen significant verschil in het aantal ulcera tussen de interventie en controle groep (McCabe 1998).

In één studie werd het effect van 3-4 wekelijkse individuele educatie, regelmatig voetonderzoek en zonodig aangepaste schoenen op de incidentie van onder andere amputaties vergeleken met gebruikelijke zorg bij patiënten met diabetes mellitus die gedialyseerd werden. Dit betreft een kleine studie van hoog risico patiënten (Simm's classificatie 2 en hoger) met een follow-up van 1 jaar. Het aantal amputaties in de interventie groep was significant lager in vergelijking met de controle groep (McMurray 2002).

In een andere studie werden huisartsen, verpleegkundigen en podotherapeuten in de eerste lijn in Engeland onderwezen over de preventie van de diabetische voet. Tevens werden richtlijnen geïmplementeerd voor verwijzing naar podotherapie en voetenkliniek. Hiernaast werden patiënten-informatiefolders gebruikt en waren er consultaties door een lid van het voetzorgteam. Deze complexe interventie leidde tot een verbetering van de attitude van patiënten t.o.v. voetzorg, echter de kennis van patiënten over voetzorg en voetproblemen verbeterde niet (Donohoe 2000).

Conclusie:

Niveau 2	Regelmatige podotherapeutische zorg voor patiënten met een hoog risico op het ontstaan van diabetische voetulcera kan tot een verlaging van de incidenties van ulcera en amputaties leiden.
Niveau 2	Regelmatige geprotocolleerde voetzorg in combinatie met individuele patiënteneducatie in een hoogrisicogroep leidde in een RCT tot een significante verlaging van het aantal amputaties.

Aanbevelingen

- o Bij patiënten met een verhoogd risico voor het ontstaan van diabetische voetulcera (Simm's classificatie 1 en hoger) dient regelmatige ($\geq 1x / 6$ maanden) voetcontrole plaats te vinden door een terzake deskundige. Deze controles kunnen door de behandelaar zelf uitgevoerd worden indien die zich hiervoor bekwaam acht, anders dient verwijzing overwogen te worden. Tijdens deze controles dient aan de patiënten tevens educatie gegeven te worden.

- o Verwijzing naar de podotherapeut, al dan niet in het kader van gestructureerde samenwerking, dient overwogen te worden wanneer er tekenen zijn van lokaal verhoogde druk (Simm's classificatie >2).
- o Voor consultatie en advies ten aanzien van de preventie en behandeling van voetproblemen bij patiënten met een Simm's classificatie 3 kan de patiënt verwezen worden naar een bij voorkeur multidisciplinair voetenteam.

Referenties

- Barth R, Campbell LV, Allen S, et al: Intensive education improves knowledge, compliance and foot problems in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1991;8:111-7.
- Bloomgarden ZT, Karmally W, Metzger MJ, et al: Randomized controlled trial of diabetic patient education: improved knowledge without improved metabolic status. *Diab Care* 1987;10:263-72.
- Corbett CF: A randomized pilot study of improving foot care in home health patients with diabetes. *The diabetes educator* 2003;29:273-82.
- Donohoe ME, Fletton JA, Hook A, Powel R, Robinson I, Stead JW, Sweeney K, Taylor R, Tooke JE. Improving foot care for people with diabetes mellitus – a randomized controlled trial of an integrated care approach. *Diabet Med* 17;2000:581-7.
- Hamalainen H, Ronnema T, Toikka T, et al: Long-term effects of one year of intensified podiatric activities on foot-care knowledge and self-care habits in patients with diabetes. *Diabetes Educ* 1998;24:734-40.
- Kruger S, Guthrie D: Foot care: knowledge retention and self-care practices. *Diabetes Educ* 1992; 18:487-90.
- Litzelman DK, Slemenda CW, Langeveld CD, et al: Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1993;119:36-41.
- Malone JM, Snyder M, Anderson G, et al: Prevention of amputation by diabetic education. *Am J Surg* 1989;158:520-24
- Mazzuca SA, Moorman NH, Wheeler ML, et al: The diabetes education study: a controlled trial of the effects of diabetes patient education. *Diab Care* 1986;9:1-10.
- McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM: Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabet Med* 1998;15:80-84.
- Mc Murray SD, Johnson G, Davis S, McDougall K. Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 2002;40:566-75.
- Plank J, Haas W, Rakovac I, Gorzer E, Sommer R, Siebenhofer A, Pieber TR. Evaluation of the impact of chiropodist care in the secondary prevention of foot ulcerations in diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:1691-5.
- Rettig BA, Shrauger DG, Recker RR, et al: A randomized study of the effects of a home diabetes education program. *Diab Care* 1986;9:173-8.
- Ronnema T, Hamalainen H, Toikka T, et al: Evaluation of the impact of podiatrist care in the primary prevention of foot problems in diabetic subjects. *Diab Care* 1997;20:1833-7.
- Valk GD, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001 (Updated Issue 1, 2005). Oxford: Update software

PSYCHOSOCIALE FACTOREN

Ondanks een beter begrip en betere behandeling van de risicofactoren voor het ontstaan van diabetische voetproblemen blijft de incidentie van ulcera, recidieven en amputaties onacceptabel hoog (Vileikyte 2004). De sociaaleconomische gevolgen zijn groot tengevolge van ziekte, verlies van werk en zelfs overlijden (ADA 1998). Daarnaast zijn er nadelige effecten op het psychologisch functioneren en de kwaliteit van leven (Vileikyte 2001). In een meta-analyse wordt de associatie tussen diabetische polyneuropathie en depressie aannemelijk gemaakt (De Groot 2001).

Veel van de educatieprogramma's over preventie van voetproblemen zijn gericht op kennis en gedrag echter niet op het begrijpen van de ziekte, de gevolgen ervan en de emotionele reactie op de complicaties. Mogelijk kwam in de reeds uitgevoerde onderzoeken gedragsverandering van patiënten niet tot stand doordat er onvoldoende aandacht werd besteed aan dit aspect en de eigen ideeën van patiënten over het ontstaan van ulcera en de wijze waarop ze die kunnen voorkomen (Vileikyte Rubin 2001).

Referenties

- Vileikyte L, Rubin RR, Leventhal H. Psychological aspects of diabetic neuropathic foot complications: an overview. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20 (suppl 1):S12-8.
- American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the US in 1997. *Diabetes Care* 1998;21:296-309.
- Vileikyte L. Diabetic foot ulcers: a quality of life issue. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:246-9.
- De Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001;63:619-30.
- Vileikyte L, Rubin RR, Leventhal H. Determinants of adherence to preventative foot care. *Diabetes* 2001;50(suppl2):A324.

ACHTERGRONDINFORMATIE**B. BIOMECHANISCHE FACTOREN BIJ DIABETISCHE VOETPROBLEMEN****Afkortingen:**

RCT: randomized controlled trial.

TCC: total contact cast.

OR: odds ratio.

RR: relatief risico.

RRR: relatieve risico reductie.

ARR: absolute risico reductie.

NNT: number needed to treat.

ICC: intra-class correlation.

CV: coefficient of variation.

CI: confidence interval (betrouwbaarheidsinterval).

Formuleringen van vraagstellingen

In de plenaire werkgroep “Diabetische voet” werden de onderwerpen aangewezen die relevant werden gevonden voor de richtlijntekst. Een aantal onderwerpen zijn zogenaamde knelpunten. Daarvan werden PICO's (uitgangsvragen volgens de indeling patiënt-intervention of indextest-comparison-outcome) gemaakt en werd systematisch literatuuronderzoek verricht. Van de onderwerpen die geen knelpunt zijn, werden geen PICO's samengesteld, maar deze onderwerpen worden wel in de tekst van de ‘summary guideline’ beschreven.

1. Plantaire voetdrukmetingen:

- 1A Zijn plantaire voetdrukmetingen met een platform of meetinlegzolen (I) betrouwbaar (C) om overmatige druk (O) vast te stellen bij patiënten met diabetes mellitus (P)?
- 1B Kan met behulp van plantaire voetdrukmetingen met een elektronisch platform of meetinlegzolen (I) vastgesteld worden (C) welke patiënten met diabetes mellitus (P) een hoog risico hebben op het ontwikkelen van een plantair ulcus (O)?

2. Mechanische interventies ter preventie of behandeling van voetulcus:

- 2.1 Niet-chirurgische behandeling van beperkte gewrichtsbewegelijkheid:
 - Leidt (C) niet-chirurgische behandeling van beperkte gewrichtsbewegelijkheid (I) tot preventie van ulcera (O) bij patiënten met diabetes mellitus (P)?
- 2.2 Total contact cast:
 - 2.2A Leidt de behandeling van een voetulcus bij patiënten met diabetes mellitus (P) met een total contact cast (I) vaker en sneller tot wondgenezing (O) in vergelijking met een cast walker of therapeutisch schoeisel (C)?
 - 2.2B Treden er bij de behandeling van een voetulcus bij patiënten met diabetes mellitus (P) met een total contact cast (I) vaker specifieke nadelige bijwerkingen op (O) in vergelijking met een cast walker of therapeutisch schoeisel (C)?
- 2.3 Schoeisel en inlegzolen:
 - 2.3A Kan een specifiek soort schoeisel, met of zonder inlegzool, (I) het ontstaan van een ulcus voorkomen (O) bij patiënten met diabetes mellitus met verhoogd risico op het ontstaan van een voetulcus (P)?
 - 2.3B Kan een specifiek soort schoeisel, met of zonder inlegzool, (I) de wondgenezing bevorderen (O) bij patiënten met diabetes mellitus met een voetulcus (P)?
- 2.4 Teenorthesen en teenprothesen:
 - 2.4A Kan een teenorthese of teenprothese (I) het ontstaan van een ulcus voorkomen (O) bij patiënten met diabetes mellitus met verhoogd risico op het ontstaan van een voetulcus (P)?
 - 2.4B Kan een teenorthese (I) de wondgenezing bevorderen (O) bij patiënten met diabetes mellitus met een voetulcus (P)?
- 2.5 Sokken en elastische kousen:
 - Kan een specifieke soort sok of kous (I) het ontstaan van een ulcus voorkomen (O) bij patiënten met diabetes mellitus met verhoogd risico op het ontstaan van een voetulcus (P)?
- 2.6 Correctieve chirurgie:
 - Welke operatieve (correctieve) behandelingen (I) leiden tot een vermindering van ulcusvorming aan de voeten (O) bij patiënten met diabetes mellitus (P)?

3. Charcot voet

Zoekmethoden

Er werd gezocht in de volgende elektronische data-bronnen: Medline (versie: Silverplatter Webspirs 5.03), Embase (versie: Silverplatter Webspirs 5.03) en de Cochrane Library.

Bij het opstellen van een zoekopdracht werden geen limieten gekozen met betrekking tot de taal van de publicatie, wel werd gelimiteerd in jaartal van uitgave: namelijk van 1980 tot 23-8-2004.

1. Plantaire voetdrukmetingen

Uitgangsvragen:

- 1A. *Zijn plantaire voetdrukmetingen met een elektronisch platform of meetinlegzolen betrouwbaar om overmatige druk vast te stellen bij patiënten met diabetes mellitus?*
- 1B. *Kan met behulp van plantaire voetdrukmetingen met een elektronisch platform of Meetinlegzolen vastgesteld worden welke patiënten met diabetes mellitus een hoog risico hebben op het ontwikkelen van een plantair ulcus?*

Wetenschappelijke onderbouwing

Over de betrouwbaarheid van plantaire voetdrukmetingen met een platform bij diabetespatiënten is weinig bekend. Eén studie met geringe bewijskracht suggereert dat er geen significante fluctuaties optreden van de piekdruk binnen een individuele patiënt bij herhaling na 3 en 6 maanden (Veves 1990 Diabetic Medicine). Naast deze informatie over de variabiliteit werden geen studies met betrekking tot de reproduceerbaarheid gevonden.

Over de betrouwbaarheid van plantaire voetdrukmetingen met meetinlegzolen werd het volgende gevonden. Bij metingen van 50 voetstappen per persoon was de variabiliteit van de piekdruk in een voetregio niet significant verschillend bij een vergelijking van diabetespatiënten met en zonder neuropathie, en personen zonder diabetes mellitus (Cavanagh 1998). Binnen een groep was de variabiliteit bij verschillende voet regio's redelijk tot goed (Cavanagh 1998, Ahroni 1998, Albert 1994). De variabiliteit was volgens Cavanagh et al. het grootst bij MTP1, de hallux volgde daarna en het kleinst bij de hiel (Cavanagh 1998). Er zijn aanwijzingen dat de reproduceerbaarheid ('reliability') van het gebruik van meetinlegzolen bij patiënten met diabetes mellitus redelijk tot goed is bij herhalingen na 3 weken (Ahroni 1998) of na 1 en 2 maanden (studie met geringe bewijskracht) (Albert 1994).

De waarde van plantaire voetdrukmetingen voor het vaststellen of voorspellen van een diabetisch voetulcus werd bestudeerd in cohortonderzoeken (Lavery 2003, Caselli 2002, Pham 2000, Murray 1996, Veves 1992 Diabetologia) en een patiënt-controleonderzoek (Armstrong 1998 J Foot Ankle Surg). De gebruikte afkappunten van de plantaire piekdruk bleken sterk te variëren. De data geven aan dat er niet één enkel punt in het spectrum van piekdrucken bestaat dat met grote waarschijnlijkheid aangeeft welke personen wel of niet een plantair ulcus zullen ontwikkelen. Wel blijkt de kans op ulceratie toe te nemen bij toenemende piekdruk.

De waarde van meetinlegzolen bij het identificeren van verhoogd risico op ulceratie in specifieke voetzool regio's van patiënten met diabetische neuropathie werd in één cross-sectionele studie (met geringe bewijskracht) bestudeerd. De sensitiviteit en specificiteit van het gehanteerde mathematische model met 5 drukparameters waren goed met betrekking tot MTP1 en MTP2-5, maar onvoldoende bij de hallux (Stacpoole-Shea 1999).

Conclusies

Niveau 3	Er zijn geringe aanwijzingen dat de reproduceerbaarheid van plantaire voetdrukmetingen met een platform van de piekdruk in verschillende regio's van de voet, bij patiënten met diabetes mellitus, goed is. B Veves 1990 Diabetic Medicine
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat de variabiliteit van plantaire voetdrukmetingen met meetinlegzolen van de piekdruk in verschillende regio's van de voet bij verschillende stappen, bij patiënten met diabetes mellitus, klein is. B Cavanagh 1998, Ahroni 1998, Albert 1994
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat de reproduceerbaarheid van plantaire voetdrukmetingen met meetinlegzolen van de piekdruk in verschillende regio's van de voet, bij patiënten met diabetes mellitus, redelijk tot goed is. B Ahroni 1998, Albert 1994
Niveau 1	Het is aangetoond dat bij plantaire voetdrukmetingen met een platform bij patiënten met diabetes mellitus er niet één specifiek afkappunt van de plantaire piekdruk is aan te wijzen dat met grote waarschijnlijkheid aangeeft welke patiënten wel of niet een plantair ulcus zullen ontwikkelen. Wel blijkt de kans op ulceratie toe te nemen bij toenemende piekdruk. A2 Caselli 2002 en Pham 2000 (zelfde onderzoekspopulatie), Murray 1996, Veves 1992 Diabetologia B Lavery 2003
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit en specificiteit van plantaire voetdrukmetingen met meetinlegzolen bij het identificeren van verhoogd risico op ulceratie in specifieke voetzool regio's van patiënten met diabetische neuropathie goed is met betrekking tot MTP1 en MTP2-5, maar onvoldoende bij de hallux. B Stacpoole-Shea 1999

Overige overwegingen

Er zijn studies die aanvullende informatie geven over de betrouwbaarheid van plantaire voetdrukmeetsystemen maar die personen zonder diabetes betreffen. Deze studies werden in het huidige systematische literatuuronderzoek niet meegenomen in verband met onzekerheden over de validiteit.

In het onderzoek van Bus et al. (Bus 2004), gepubliceerd na de termijn van de literatuursearch, werd de betrouwbaarheid van het gebruik van voetdrukmetingen met een platform bestudeerd bij diabetespatiënten met neuropathie. Hierbij werden 1, 2 of 3 stappen vergeleken. De reproduceerbaarheid van de gemeten piekdruk en de integraal van de piekdruk was goed ($ICC > 0.87$) bij alle drie de methoden.

Pham et al. (Pham 2000) vergeleken verschillende soorten testen voor het identificeren van patiënten met diabetes mellitus die een voetulcus gaan ontwikkelen. De 'neuropathy disability score' (NDS) alleen had de beste sensitiviteit, terwijl de combinatie van de NDS en de monofilamenten-test een sensitiviteit van 99% bereikte. Anderzijds werd de beste specificiteit (69%) van een enkele test geboden door de plantaire voetdrukmeting (platform meting: piekdruk ≥ 59 N/cm²) en in combinatie was dat de NDS met de voetdrukmeting (78%). De onderzoeksresultaten suggereren dat de plantaire voetdrukmetingen geschikt zijn om uit te voeren nadat er eerst met andere testen gescreend is op verhoogd risico voor het ontwikkelen van een voetulcus.

Er zijn verschillende manieren om in te schatten of een specifieke regio van de voetzool tijdens lopen een overmatige druk ondervindt. In een studie van Raspovic et al. (Raspovic 2004) bij 10 patiënten met diabetes mellitus en een plantair neuropathisch ulcus in de voorgeschiedenis, bleek dat klinisch onderzoek (inspectie eelt, gewrichtsmobiliteit, deformiteit en gangbeeld) in vergelijking met dynamische metingen met meetinlegzolen van regio's met piekdruk ≥ 35 N/cm² minder effectief is in het localiseren van een risicoregio. De resultaten suggereren dat bij toepassing van een klinische beoordeling, een groot aantal ernstig verhoogde plantaire drukken ongeïdentificeerd kunnen blijven en lage drukken als potentieel hoog ingeschat worden en dat een ruime toepassing van voetdrukmetingen geïndiceerd zou kunnen zijn.

De werkgroep is van mening dat de toepassing van plantaire voetdrukmetingen met behulp van meetinlegzolen, bij patiënten met diabetes mellitus en gemis aan protectieve sensibiliteit, waarschijnlijk zinvol is bij het meten van effecten van schoeisel en/of inlegzolen, of aanpassingen daarvan, op drukvermindering, om daarmee de kans op vorming van een plantair ulcus te verkleinen.

Aanbevelingen

- o Plantaire voetdrukmetingen met een platform kunnen bij diabetespatiënten behulpzaam zijn om individuen met een verhoogd risico van ontwikkelen van een ulcus te identificeren. Eén specifiek afkappunt van plantaire piekdruk is echter niet aan te wijzen.
- o Plantaire voetdrukmetingen met meetinlegzolen kunnen bij patiënten met diabetische neuropathie gebruikt worden om een verhoogd risico van ontwikkelen van een ulcus in de MTP regio's te identificeren, maar zijn niet geschikt voor de hallux.

2. Mechanische interventies ter preventie of behandeling van voetulcus

2.1 Niet-chirurgische behandeling van beperkte gewrichtsbewegelijkheid

Uitgangsvraag:

Leidt niet-chirurgische behandeling van beperkte gewrichtsbewegelijkheid tot preventie van ulcera bij patiënten met diabetes mellitus?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden geen publicaties gevonden die wetenschappelijke onderbouwing geven voor een beantwoording van deze (PICO) vraagstelling.

Conclusies

Geen.

Overige overwegingen

Enkele studies beschrijven methoden gericht op het verbeteren van beperkte gewrichtsbewegelijkheid met als doel om daarmee overmatige plantaire druk en de kans op het (opnieuw) ontstaan van een voetulcus te verkleinen. Een cohortstudie van Dijs et al. (Dijs 2000) geeft aanwijzingen dat fysiotherapie in de vorm van manuele therapie volgens de methode Van der Bijl, significante, maar tijdelijke verbeteringen kan geven van de beweeglijkheid van enkel- en voetgewrichten van patiënten met diabetes mellitus en neuropathie. Het grootste deel van de verbetering trad op tijdens de eerste 10 behandelsessies. Drie maanden na de behandeling kon er nog steeds een significante verbetering gemeten worden, nadien nam dat af. In een RCT van Goldsmith et al. (Goldsmith 2002) werden de effecten van zelfstandig uitgevoerde rekkingsoefeningen voor het bovenste en onderste spronggewricht en voor de metatarso-phalangeale gewrichten bestudeerd. De gewrichtsstijfheden veranderden niet significant. Door de slechte tot matige kwaliteit van opzet en analyse bestaat er onvoldoende bewijskracht voor de gevonden vermindering van plantaire piekdrukken na 4 weken rekkingsoefeningen.

2.2 Total contact cast (TCC)

Uitgangsvragen:

- 2.2A. *Leidt de behandeling van een voetulcus bij patiënten met diabetes mellitus met een total contactcast vaker en sneller tot wondgenezing in vergelijking met een cast walker of therapeutisch schoeisel?*
- 2.2B. *Treden er bij de behandeling van een voetulcus bij patiënten met diabetes mellitus met een total contact cast vaker specifieke nadelige bijwerkingen op in vergelijking met een cast walker of therapeutisch schoeisel?*

Wetenschappelijke onderbouwing

Drie RCT's bestudeerden het therapeutisch effect van een niet-afneembare TCC bij patiënten met diabetes mellitus en een neuropathisch plantair ulcus, zonder tekenen van ischemie of infectie. Er werd vergeleken met adequaat of aangepast schoeisel (zoals 'healing sandal' of semi-orthopedisch schoeisel) (Mueller 1989), een afneembare 'cast walker' (Armstrong 2001), een 'half-shoe' (Armstrong 2001), of verbandschoeisel (Caravaggi 2000). De TCC en de 'cast walker' bleken het meest effectief te zijn. Na 12 weken follow-up was er bij de TCC volledige wondgenezing bij 90% van de patiënten, bij de 'walker' 65% en de 'half-shoe' 58%. De gemiddelde tijd tot aan genezing was significant korter bij de TCC (34 dagen), in vergelijking met de 'half-shoe' (61 dagen), maar niet in vergelijking met de 'walker' (50 dagen) (Armstrong 2001). Ook de mix van 'healing sandals' en semi-orthopedisch schoeisel (Mueller 1989) of het verbandschoeisel (Caravaggi 2000) bleek minder effectief dan de behandeling met een TCC.

Deze 3 RCT's waren minder systematisch opgezet ten aanzien van optredende nadelige bijwerkingen. Nadelige bijwerkingen die vaker bij behandelingen met een TCC optreden, in vergelijking met de mix van 'healing sandal' of semi-orthopedisch schoeisel zijn: verstoring van dagelijkse activiteiten, klachten over moeite bij het lopen en tijdens slapen, schimmelinfectie (Mueller 1989). Het vroegtijdig staken van een behandeling omdat deze als te hinderlijk wordt ervaren trad bij Armstrong et al. bij een TCC bij 21% van de patiënten op. Dat was significant vaker dan bij een 'half-shoe' (0%; $p=0.03$) en niet-significant verschillend met een 'cast walker' (15%). Patiënten met een TCC waren significant minder actief dan patiënten met een 'half-shoe'. Het verschil tussen de TCC en de 'cast walker' was niet significant (Armstrong 2001).

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de behandeling van een diabetisch neuropathisch plantair ulcus met een TCC significant effectiever is dan verbandschoeisel met kunstmatige afwikkeling aan de buitenzool en een 8 mm dikke Plastazote inlegzool met een uitsparing ter hoogte van het plantair ulcus. A2 Caravaggi 2000
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de behandeling van een diabetisch neuropathisch plantair ulcus met een TCC significant effectiever is dan een mix van 'healing sandals' en semi-orthopedisch schoeisel. A2 Mueller 1989
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de behandeling van een diabetisch neuropathisch plantair ulcus met een TCC significant effectiever is dan een 'half-shoe' of een 'cast walker'. A2 Armstrong 2001
	Er zijn aanwijzingen dat de volgende nadelige bijwerkingen vaker bij behandelingen met een TCC optreden, in vergelijking met de mix van 'healing sandal' of semi-orthopedisch schoeisel: verstoring van dagelijkse activiteiten, klachten over moeite bij het lopen en tijdens slapen, schimmelinfectie. Mueller 1989
	Er zijn aanwijzingen dat de volgende nadelige bijwerkingen vaker bij een TCC optreden dan bij een 'half-shoe': significant vaker staken van behandeling omdat deze als te hinderlijk wordt ervaren (TCC 21% van patiënten, 'half-shoe' 0%), significant lager activiteitsniveau. Armstrong 2001

Overige overwegingen

De dagelijkse praktijk en de literatuur geven aanwijzingen dat de behandeling met een TCC een voorzichtige applicatie, een strikt geregelde follow-up en voldoende compliance van de patiënt in het nakomen van de afspraken vereist, om de kans op optreden van complicaties te verkleinen (Mueller 1989). Nabuurs et al. namen in een cohortonderzoek nog andere dan de bovengenoemde complicaties waar: een oppervlakkig nieuw drukulcus in 9% van de patiënten dat na aanpassing van de cast in maximaal 13 dagen genas; drukplekken ontwikkelden zich bij 28% maar verdwenen binnen enkele dagen na aanpassing van de cast; schaafplekken (erosies) bij 8% en tijdelijke

gewrichtsklachten bij 7% van de patiënten (Nabuurs 2005). Deze gewrichtsklachten bestaan bijvoorbeeld uit stijfheid van de enkel of pijn in een knie, heup of in de lage rug. Indien de TCC wordt toegepast met een hak eronder dan moet men rekening houden met duidelijk meer verstoring van de sta- en loopbalans, in vergelijking met een zool eronder en met het ontstaan van een bekkenscheefstand met eventueel pijnklachten, bijvoorbeeld in de rug, als gevolg. De werkgroep is van mening dat tijdens het gebruik van een TCC het belangrijk is om aandacht voor de contralaterale zijde te behouden om overbelasting aldaar te vermijden. Vanuit een experimentele studie zijn er aanwijzingen dat de gewrichtsbeweeglijkheid (enkel dorsaalflexie, in- en eversie in onderste spronggewricht) na een behandeling met een TCC gemiddeld (nagenoeg) onveranderd blijft (Diamond 1993).

Een TCC wordt meestal toegepast bij een neuropathisch plantair ulcus dat niet geïnfecteerd is en kan dan bij 90% van de patiënten tot wondgenezing leiden (Mueller 1989, Armstrong 2001, Nabuurs 2005). Er zijn aanwijzingen dat een TCC ook met succes kan worden toegepast bij patiënten met diabetes mellitus en perifeer arterieel vaatlijden maar zonder 'kritieke ischemie', met een resultaat van 69% wondgenezing. Indien de wonden geïnfecteerd zijn maar perifeer arterieel vaatlijden ontbreekt, dan kunnen ze bij 87% genezen in een TCC. Echter, bij een combinatie van perifeer arterieel vaatlijden en wondinfectie kan het aantal patiënten met wondgenezing significant verminderen naar 36% (Nabuurs 2005). De werkgroep is van mening dat in een dergelijke situatie geen TCC geïndiceerd is, maar drainage en antibiotica vaak geïndiceerd zijn.

Een RCT van Katz et al. (Katz 2005) die na het systematische literatuuronderzoek van de werkgroep gepubliceerd is geeft aanwijzingen dat een 'cast walker' die met 1 laag gipsverband erom heen voor de patiënt 'niet-afneembaar' is gemaakt, in vergelijking met een 'niet-afneembare' total contact cast, even effectief is in het laten genezen van een diabetisch, niet-ischemisch, neuropathisch plantair ulcus. Een recente RCT van Armstrong et al. (Armstrong 2005) geeft aanwijzingen dat het wel essentieel is dat een 'cast walker' 'niet-afneembaar' wordt gemaakt omdat anders de wondgenezing van een significant aantal patiënten minder snel (58 versus 42 dagen) en minder vaak (52% versus 83%) optreedt. De werkgroep is van mening dat ook bij het toepassen van 'cast walkers' er voorzichtigheid en opbouw van expertise nodig is voordat een behandelaar deze interventie regulier gaat toepassen.

De bestudeerde RCT's over TCC's of 'cast walkers' vermeldden geen vergelijkingen met het gebruik van individueel aangemeten schoeisel in de vorm van een voorlopig orthopedische schoen (VLOS ofwel revalidatieschoen), die in Nederland vaak wordt toegepast bij drukontlasting van voetulcera. De praktijk geeft aanwijzingen dat een VLOS, met name bij aanwezigheid van contra-indicaties voor een TCC of een 'niet-afneembaar' gemaakte 'cast walker', een alternatief kan zijn.

Aanbevelingen

- o Bij een diabetisch neuropathisch plantair ulcus, dat niet geïnfecteerd en niet ischemisch van aard is, dat niet geneest na 2 weken vilttherapie, wordt een behandeling met een total contact cast als eerste keus aanbevolen.
- o De werkgroep is van mening dat bij een diabetisch neuropathisch plantair ulcus met oppervlakkige wondinfectie of een neuro-ischemisch ulcus zonder infectie en zonder 'kritieke ischemie' (=enkeldruk <50 mmHg, of teendruk <30 mmHg, of $TcpO_2$ <30 mmHg), het zinvol is om een behandeling met een total contact cast te overwegen. Echter, bij een combinatie van perifeer arterieel vaatlijden en wondinfectie dient de patiënt klinisch behandeld te worden met antibiotica i.v. en immobilisatie.
- o De werkgroep is van mening dat bij een behandeling met een total contact cast het zinvol is dat zowel de patiënt als de behandelaars rekening houden met de mogelijkheid van het optreden van nadelige bijwerkingen zoals: een verlaging van activiteitsniveau, verstoring van dagelijkse activiteiten, moeite bij het lopen en slapen, staken van de behandeling in verband met te veel hinder, schimmelinfectie, drukplek, schaafplek (erosie), oppervlakkig nieuw drukulcus, gewrichtsklachten.
- o De werkgroep is van mening dat indien er bij de behandeling van een diabetisch plantair voetulcus contra-indicaties bestaan voor een total contact cast of een 'niet-afneembaar' gemaakte 'cast walker', het zinvol is om een behandeling met een voorlopig orthopedische schoen (VLOS), een verbandschoen, 'half-shoe' of een 'healing sandal' te overwegen.

2.3 Schoeisel en inlegzolen

Uitgangsvragen:

- 2.3A. *Kan een specifieke soort schoen, met of zonder inlegzool, het ontstaan van een ulcus voorkomen bij patiënten met diabetes mellitus met verhoogd risico op het ontstaan van een voetulcus?*
- 2.3B. *Kan een specifieke soort schoen, met of zonder inlegzool, de wondgenezing bevorderen bij patiënten met diabetes mellitus met een voetulcus?*

Wetenschappelijke onderbouwing

In de studies over verschillende typen schoeisel met inlegzolen valt niet te onderscheiden welk deel van de effecten gebaseerd is op kenmerken van het schoeisel en welk op kenmerken van de inlegzolen. Vermeldenswaardig is dat de inlegzolen in de meeste studies geen modificaties bevatten die inspelen op individuele verschillen in benodigde drukontlasting onder specifieke localisaties van de voet.

Preventie voetulcus

Een studie met alternerende toewijzing van ofwel semi-orthopedisch schoeisel met kunstmatige afwikkeling aan de buitenzool en aangemeten inlegzolen, ofwel confectieschoeisel, geeft aanwijzingen dat semi-orthopedisch schoeisel met inlegzolen effectiever kan zijn bij de preventie van voetulcera (Uccioli 1995). In één RCT werd een vergelijking gemaakt tussen semi-orthopedisch schoeisel met aangemeten inlegzolen (total-contact principe), hetzelfde type schoeisel met geprefabriceerde inlegzolen en een groep met confectieschoeisel. Er werden geen significante verschillen in optreden van voetulcera gedurende de 2 jaar follow-up waargenomen (Reiber 2002). De systematische review van Spencer et al. (Spencer 2004) beschrijft onderzoek met lage interne validiteit van Tyrell (Tyrell 1998), waarin een vergelijking wordt gemaakt tussen inlegzolen met plantaire polstering en inlegzolen volgens het total-contact principe. Het is niet mogelijk om met deze uitkomsten een specifieke soort inlegzool aan te bevelen.

Behandeling voetulcus

Drie RCT's vergeleken bij plantaire neuropathische ulcera de therapeutische effecten van schoeisel (respectievelijk verbandschoeisel, of een 'half-shoe', of een mix van semi-orthopedisch schoeisel of 'healing sandal') met die van een total contact cast. Een 'healing sandal' is een sandaal met klittenbandsluiting en stijve buitenzool met kunstmatige afwikkeling. Een 'half-shoe' is een schoen waarbij de zool onder het voorvoetgedeelte geen contact maakt met de ondergrond, als het ware 'zweeft'. Weliswaar werd er bij alle typen schoenen wondgenezing geobserveerd, maar wondgenezing trad significant vaker en sneller op bij een behandeling met een total contact cast (Armstrong 2001, Caravaggi 2000, Mueller 1989).

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij de preventie van voetulcera het gebruik van semi-orthopedisch schoeisel met volgens het total contact principe aangemeten inlegzolen of geprefabriceerde inlegzolen (maar zonder toevoeging van individueel aangemeten specifieke drukontlastende elementen) bij een groep patiënten met diabetes mellitus niet tot een significante vermindering van de incidentie van voetulcera leidt. A2 Reiber 2002 en Reiber 2002 JAMA (zelfde studie)
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij de preventie van voetulcera het gebruik van semi-orthopedisch schoeisel met een kunstmatige afwikkeling aan de buitenzool en met individueel aangemeten inlegzolen, in vergelijking met confectieschoeisel, tot een significant lagere incidentie van voetulcera (28% versus 58%) en een groter aantal ulcus-vrije maanden (9 versus 4) leidt, bij patiënten met diabetes mellitus en een voetulcus in de voorgeschiedenis, maar zonder duidelijke voetdeformiteiten. B Uccioli 1995

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij de behandeling van een diabetisch neuropathisch plantair ulcus het gebruik van confectie verbandschoeisel met een inlegzool met uitsparing onder het ulcus en een kunstmatige afwikkeling aan de buitenzool tot wondgenezing kan leiden, maar bij een significant kleiner percentage van de patiënten en minder snel, in vergelijking met het gebruik van een total contact cast. A2 Caravaggi 2000
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij de behandeling van een diabetisch neuropathisch plantair ulcus het gebruik van een 'half-shoe' tot wondgenezing kan leiden, maar bij een significant kleiner percentage van de patiënten en minder snel, in vergelijking met het gebruik van een total contact cast. A2 Armstrong 2001
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij de behandeling van een diabetisch neuropathisch plantair ulcus het gebruik van een 'healing sandal' of semi-orthopedisch schoeisel tot wondgenezing kan leiden, maar bij een significant kleiner percentage van de patiënten en minder snel, in vergelijking met het gebruik van een total contact cast. B Mueller 1989

Overige overwegingen

Volgens de werkgroep kunnen bij patiënten met een diabetisch voetulcus redenen bestaan waardoor het gebruik van een voorlopig orthopedische schoen (VLOS; ook wel revalidatieschoen genoemd), verbandschoenen, een 'half-shoe' of een 'healing sandal' de voorkeur krijgt boven de toepassing van een total contact cast of een 'cast walker'. Dit geldt bijvoorbeeld indien de patiënt bij gebruik van een TCC of cast walker zich niet aan de gebruiksvoorschriften houdt, indien de interventie tot een ernstig drukulcus heeft geleid en recidief daarvan mogelijk onvermijdbaar is, bij overgevoeligheid van de huid voor bestanddelen van de TCC of indien een patiënt psychische of sociale problemen ervaart bij het gebruik van het hulpmiddel.

Aanbevelingen

- o Bij patiënten met diabetes mellitus en een voetulcus in de voorgeschiedenis, maar zonder voetdeformiteiten die orthopedisch maatschoeisel vereisen, kan men semi-orthopedisch schoeisel met een kunstmatige afwikkeling aan de buitenzool en met individueel aangemeten gepolsterde inlegzolen toepassen om de incidentie van voetulcera te verkleinen en het aantal ulcus-vrije maanden te vergroten.
- o Volgens de werkgroep is het zinvol om het gebruik van voorlopig orthopedisch schoeisel (VLOS of revalidatieschoen), verbandschoeisel, een 'half-shoe' of een 'healing sandal' te overwegen indien bij de behandeling van patiënten met een diabetisch neuropathisch plantair ulcus een total contact cast of een 'cast walker', door complicaties of andere redenen, niet (meer) wordt geaccepteerd door een patiënt.

2.4 Teenorthesen en teenprothesen

Uitgangsvragen:

- 2.4A. *Kan een teenorthese of teenprothese het ontstaan van een ulcus voorkomen bij patiënten met diabetes mellitus met verhoogd risico op het ontstaan van een voetulcus?*
- 2.4B. *Kan een teenorthese de wondgenezing bevorderen bij patiënten met diabetes mellitus met een voetulcus?*

Wetenschappelijke onderbouwing

Met betrekking tot teenorthesen en teenprothesen werd slechts één publicatie, een expert opinion gevonden. Deze vermeldt dat na amputatie van één of meer tenen de interdigitale ruimte opgevuld kan worden met een siliconen teenprothese om het ontstaan van standsafwijkingen en drukulcera van resterende tenen te verhinderen (Miault 1993).

Conclusie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat na amputatie van één of meer tenen het misschien zinvol is om de vrijgekomen ruimte op te vullen met een siliconen teenprothese die het ontstaan van standsafwijkingen en drukulcera van resterende tenen kan verhinderen. D Miault 1993
----------	--

Overige overwegingen

Bij het vervaardigen van een interdigitale siliconen teenprothese is ervaring vereist omdat een verkeerd gemaakte teenprothese tot beschadiging van de voet kan leiden (Miault 1993). Volgens de werkgroep kunnen siliconen teenorthesen een corrigerende of protectieve functie hebben. Het gaat hierbij om protectie van prominere botdelen, zoals een 'knok' op de mediale zijde van caput metatarsale 1 (bij hallux valgus), prominere delen van tegen elkaar drukkende tenen (bij een 'kissing' ulcus), de dorsale zijde van een PIP-gewricht van een hamer- of klauwteen (met proximale en sub-diafysaire plaatsing van de orthese), of het ondersteunen van een hamer-, klauwteen of 'mallet toe' om de druk op de teentop te verminderen. Bij de corrigerende functie betreft het het verbeteren van de stand van een hamer-, klauwteen of 'mallet toe' of overelkaar liggende tenen. De werkgroep is van mening dat een teenorthese of prothese behulpzaam kan zijn bij het voorkomen of genezen van een diabetisch ulcus. Bij de indicatiestelling moet beoordeeld worden of de deformiteit wel corrigeerbaar is, anders zal een correctieve teenorthese niet effectief zijn of zelfs ten gevolge van de corrigerende krachten de huid kunnen beschadigen. De werkgroep acht de aanwezigheid van kritische ischemie als relatieve contra-indicatie voor de toepassing van een siliconen teenorthese of -prothese. Indien een teenorthese of teenprothese toegepast gaat worden moet er in ieder geval voldoende ruimte in het schoeisel zijn of dient dit via een aanpassing of ander schoeisel bewerkstelligd te worden.

Aanbevelingen

- o De werkgroep is van mening dat bij patiënten met gemis aan protectieve sensibiteit en overmatige druk op tenen, door standsafwijkingen of prominere botdelen, maar zonder kritieke ischemie, overwogen dient te worden om een siliconen teenorthese toe te passen om de druk te verminderen en ulcera te voorkomen.
- o De werkgroep is van mening dat het zinvol is om na amputatie van één of meer tenen te overwegen om de vrijgekomen ruimte op te vullen met een siliconen teenprothese met als doel om standsafwijkingen en drukulcera van resterende tenen te verhinderen.
- o De werkgroep is van mening dat indien een teenorthese of -prothese toegepast gaat worden er eerst beoordeeld moet worden of er kritische ischemie bestaat als relatieve contra-indicatie en of er voldoende ruimte in het schoeisel is, of dat dit via een schoenaanpassing of ander schoeisel bewerkstelligd moet worden. Indien er gemis aan protectieve sensibiteit is dan moet deze behandeling door iemand met expertise gebeuren om het risico op beschadiging van de voet te verkleinen.

2.5 Sokken en elastische kousen

Uitgangsvraag:

Kan een specifieke soort sok of kous het ontstaan van een ulcus voorkomen bij patiënten met diabetes mellitus met verhoogd risico op het ontstaan van een voetulcus?

Wetenschappelijke onderbouwing

Een niet-gecontroleerd cohortonderzoek met geringe interne validiteit kon geen significante relatie vinden tussen het gedragen type reguliere sokken/kousen met de aanwezigheid na 1 jaar follow-up van een voetwond (Litzelman 1997). Twee andere niet-gecontroleerde cohortonderzoeken onderzochten het gebruik van sokken met dikke polstering ter hoogte van de hielen en voorvoeten, in combinatie met voldoende ruim schoeisel, bij patiënten met diabetes mellitus en verhoogd risico op het ontstaan van een voetulcus. De studie van Murray et al. (Murray 1993) gaf geringe aanwijzingen dat deze interventie ulcera kan voorkomen. Anderzijds kon deze interventie in het onderzoek van Donaghue et al. (Donaghue 1996) niet voorkomen dat bij 10% van de patiënten, zonder vermelding van de oorzaak, binnen 6 maanden een voetulcus ontwikkelde.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn geringe aanwijzingen dat het gebruik van sokken met dikke polstering ter hoogte van de hielen en voorvoeten, in combinatie met voldoende ruim schoeisel, het ontstaan van een diabetisch neuropathisch ulcus kan voorkomen. C Murray 1993
----------	--

Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat kwetsbare voeten beschermd kunnen worden door het gebruik van sokken. Bij patiënten met diabetes mellitus en gemis aan protectieve sensibiliteit moet het gebruik van sokken of kousen geprefereerd worden boven blote voeten in schoeisel. Badstof sokken hebben mogelijk ook een beschermende functie bij het vermijden van decubitus aan voeten of enkels van bedlegerige patiënten.

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van sokken met dikke polstering ter hoogte van de hielen en voorvoeten, die ontworpen zijn op het verminderen van plantaire piekdruk bij patiënten met diabetes mellitus en neuropathie, en in mindere mate ook sportsokken met polstering, effectief kunnen zijn. Er is geen eenduidigheid over gelijkblijven of verkleinen van het drukverminderende effect tijdens de follow-up (Veves 1989, Veves 1990, Donaghue 1996).

Omdat het gebruik van een sok of kous de pasvorm van schoeisel kan veranderen door opvulling van ruimte in het schoeisel moet er rekening mee gehouden worden dat een sok of kous de druk en wrijving op de huid kan beïnvloeden. Een gepolsterde sok zou druk en wrijving kunnen verminderen. Bij een, ten opzichte van het schoeisel, te dikke sok kan de voet beknellen, bij een relatief te dunne sok kan de voet gaan schuiven. Bij het aanmeten van schoeisel wordt aanbevolen om rekening te houden met de dikte van het regulier gedragen type sok of kous. Adviseer patiënten om sokken en kousen te dragen met zo min mogelijk plooivorming, harde naden en elastische boorden.

De werkgroep is van mening dat een therapeutisch elastische kous, oedeem kan verminderen, het voetvolume kan stabiliseren en daarmee de pasvorm van schoeisel kan stabiliseren en beschouwt kritische ischemie als een contra-indicatie voor een therapeutisch elastische kous.

Aanbevelingen

- o De werkgroep beveelt aan om bij patiënten met diabetes mellitus, neuropathie en verhoogd risico op het ontwikkelen van een voetulcus door overmatige druk of schuifkrachten preventief sokken met polstering ter hoogte van de hielen en voorvoeten, in combinatie met voldoende ruim schoeisel, toe te passen.
- o De werkgroep beveelt aan om bij problemen met de pasvorm van schoeisel op basis van een wisselende hoeveelheid oedeem, bij patiënten met diabetes mellitus, neuropathie en verhoogd risico op het ontwikkelen van een voetulcus, te overwegen om een therapeutisch elastische kous toe te passen, waarbij kritische ischemie een contra-indicatie is.

2.6 Correctieve chirurgie

Uitgangsvraag:

Welke operatieve (correctieve) behandelingen leiden tot een vermindering van ulcusvorming aan de voeten bij patiënten met diabetes mellitus?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werd slechts 1 relevante RCT gevonden (Mueller 2003). Deze goed opgezette en geanalyseerde studie onderzocht bij persisterende of recidiverende diabetische neuropathische plantaire ulcera en beperkte enkel dorsaalflexie ($\leq 5^\circ$), de toepassing van een percutane Achilles-peesverlenging (gevolgd door total contact casting) in vergelijking met alleen een total contact cast. Het percentage wondgenezing was 100% en dat verschilde niet significant van de 88% bij de groep met alleen een total contact cast. Ten aanzien van het recidiveren van een ulcus scoorde de Achilles-peesverlenging duidelijk beter. Het duurde significant langer (431 versus 131 dagen) voordat er een recidief optrad en na 2 jaar follow-up was het risico voor ulcus recidief 52% minder dan bij alleen een total contact cast.

Conclusies

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat percutane Achillespeesverlenging bij patiënten met diabetes mellitus, $\leq 5^\circ$ enkel dorsaalflexie, gemis aan protectieve sensibiliteit, palpabele enkelpulsaties en een ulcus onder de voorvoet dat niet geneest of recidiveerde bij behandeling met wondverzorgingsmiddelen en/of schoenaanpassingen, in vergelijking met total contact casting, tot significant minder recidief ulcera leidt die na significant langere tijd ontstaan.</p> <p>A2 Mueller 2003</p>
----------	---

Overige overwegingen

In de bovenvermelde RCT (Mueller 2003) en in een retrospectief cohortonderzoek (Armstrong 1999 (JBJS)) werden met matige interne validiteit ook de effecten op de plantaire piekdruk bestudeerd. Deze studies geven aanwijzingen dat een Achilles-peesverlenging kan leiden tot een significante vermindering van de piekdruk onder de voorvoet van circa 1/3 van de waarde bij baseline, die bij de RCT van Mueller na 7 maanden weer teruggekeerd was tot het oude niveau. De RCT van Mueller et al. toonde een significante verhoging van circa 1/3 van de piekdruk onder de 'achtervoet', die 7 maanden later nog bestond (Mueller 2003).

De gerapporteerde nadelige bijwerkingen of complicaties bij de Achilles-peesverlenging met nadien een total contact cast betreffen onder andere: het ontstaan van een overmatige lengte van de Achilles-pees, een hielgang met verminderde afzetkracht, toegenomen drukken op de hiel die tot hielulcus kunnen leiden (13%), een kortdurende vermindering (32%) van de kracht van de plantair flexoren. Volgens lichamelijke functietesten resulteerde de Achillespeesverlenging niet in een significante verandering, maar patiënten ervoeren na deze operatie een lager niveau van lichamenlijk functioneren 8 maanden na wondgenezing, in vergelijking met patiënten die alleen een total contact cast kregen waarbij het niveau licht, maar statistisch niet significant verbeterde (Mueller 2003, Mueller 2004).

Aanbevelingen

- o Bij patiënten met diabetes mellitus, met beperkte enkel dorsaalflexie ($\leq 5^\circ$), met gemis aan protectieve sensibiliteit, palpabele enkelpulsaties, en een ulcus onder de voorvoet dat niet geneest of recidiveert bij behandeling met wondverzorgingsmiddelen en/of schoenaanpassingen, kan men een Achilles-peesverlenging (met total contact cast als nabehandeling) overwegen om het aantal recidief ulcera te verminderen. Hierbij moet postoperatief wel rekening gehouden worden met de mogelijkheid van het ontstaan van een ulcus aan de hiel van de geopereerde voet.

3. Charcot voet.

De onderstaande tekst beschrijft verschillende gezichtspunten van de werkgroep over de Charcot voet en is gebaseerd op kennis uit de dagelijkse praktijk en uit niet-systematisch literatuuronderzoek. Met name het acute of actieve stadium van Charcot voet, met ontstekingsverschijnselen en tekenen van botresorptie, vergt in het algemeen de meeste aandacht van het behandelteam. Deze tekst is bedoeld als een eerste aanzet om een beknopt overzicht te maken van kennis uit literatuur en van de werkgroep.

Kliniek:

Een Charcot voet betreft een ziekteproces dat vaak acuut ontstaat en gelocaliseerd is in bot en omgevende steunweefsels, dat gepaard gaat met roodheid, temperatuursverhoging en zwelling, met of zonder pijn in de voet en met of zonder voorafgaand trauma. Er is sprake van radiologische vaststelling van een fractuur (enkelvoudig, multipel, eventueel luxatie-fractuur) of botresorptie of er is scintigrafisch verhoogde botombouw (met positieve 2^e en 3^e fase van botscan). Hierbij zijn andere aandoeningen uitgesloten, zoals: cellulitis, osteomyelitis, jicht, diep veneuze thrombose of neoplasma. Bedrust, waarbij de zwelling snel vermindert kan de diagnose Charcot voet ondersteunen en bijvoorbeeld de diagnose osteomyelitis onwaarschijnlijker maken. Een Charcot voet treedt in het algemeen op bij patiënten met klinisch aantoonbare polyneuropathie.

Het ziekteproces van een acute Charcot voet kan tot desintegratie en ernstig deformerende van het voetskelet leiden. Indien daar een prominierend botdeel bij ontstaat kan via overmatige druk en/of schuifkrachten ulceratie optreden.

Het röntgenonderzoek dient te bestaan uit een belaste voor-achterwaartse opname, een belaste volledig zijwaartse opname (inclusief tuber calcanei en enkelgewricht), een onbelaste $\frac{3}{4}$ opname van de voet (ter beoordeling van de intertarsale gewrichten) en een onbelaste voor-achterwaartse opname van het bovenste spronggewricht. Het onderliggend doel is het zoeken naar tekenen van een fractuur, botresorptie en/of standsafwijkingen.

Overig diagnostisch onderzoek:

Het volgende aanvullend of ondersteunend onderzoek is zinvol bij de vaststelling van de diagnose Charcot voet: (a) na 2 weken herhaalde röntgenfoto('s), (b) beoordeling van respons op therapie en beloop in de tijd (aan de hand van veranderingen van ontstekingsverschijnselen danwel ontstaan van deformiteiten of standsafwijkingen), (c) MRI (kan, in samenhang met het klinisch beeld, behulpzaam zijn bij differentiatie met osteomyelitis) (Marcus 1996, Lee 2003, Schweitzer 2004).

Therapie:

De behandeling van een Charcot voet is meestal conservatief, met behulp van een total contact cast. Hiermee wordt beoogd om desintegratie en ernstig deformeren van het voetskelet zo veel mogelijk te voorkomen. Bij sterke zwelling is het zinvol zijn om de total contact casting vooraf te laten gaan door (bijvoorbeeld 3 dagen) (bed)rust met been elevatie. In veel klinieken wordt de controle van de voet en de gipswissel in eerste instantie na 1 week en nadien met intervallen van 2 tot 3 weken toegepast. Als richtsnoer kan men uitgaan van minimaal 3 maanden behandeling met een total contact cast. Pas wanneer het waarschijnlijk is dat het ziekteproces tot rust is gekomen kan men overgaan tot het gebruik van orthopedisch maatschoeisel. Dit moet aangepast zijn aan de vorm en beweeglijkheid van de voet, voldoende bescherming bieden tegen mechanische beschadiging tijdens het lopen en een zo normaal mogelijk gangbeeld mogelijk maken. In beginsel betreft dit een opbouw die de immobiliserende kenmerken van de cast nabootst, met een hoge (circa kuielhoogte) versterkte schacht, zoolverstijving met kunstmatige afwikkeling en drukontlasting van prominente botdelen bewerkstelligt.

Operatieve behandeling is in het acute stadium slechts geïndiceerd bij een kort bestaande luxatie of luxatiefractuur. In een later stadium kunnen operaties geïndiceerd zijn bij voeten met een afwijkende stand of vorm, met gevaar op secundaire ulceratie of bij voeten met één of meer instabiele gewrichten. De operatie kan bestaan uit een eenvoudige osteo-ectomie of het uitvoeren, met een stevige fixatie, van een correctieve osteotomie of een arthrodesse. Bij arthrodesen kunnen botplastieken noodzakelijk zijn. Ondanks osteosynthese is een langdurige gipsimmobilisatie vereist. Hierna komt de patiënt in aanmerking voor orthopedisch schoeisel.

Ten aanzien van de toepassing van een medicamenteuze behandeling van Charcot voet, zoals met bisfosfonaten, kent de werkgroep studies die aanwijzingen geven voor biochemische verbeteringen (in urine en bloed gemeten tekenen van verminderde botopbouw), maar kent geen eenduidige effecten op klinische uitkomstmaten.

Ziekte-activiteit:

Als aanwijzingen voor vermindering van het ziekteproces gelden: verdwijnen van roodheid, zwelling en indien aanwezig de pijn, en de radiologische vaststelling van callusvorming en consolidatie. Ook het vaststellen van veranderingen in de loop der tijd van locale temperatuurverschillen, via palpatie of met een infrarood thermometer, is een in verschillende praktijken gehanteerde maat voor de bepaling van de ziekte-activiteit. Daarbij wordt (zonder significante onderbouwing) een lokaal temperatuurverschil tussen de rechter en linker voet van $>1.5-2^{\circ}$ C beschouwd als een aanwijzing voor het actief zijn van het Charcot ziekteproces.

Prognose:

Bij rustig blijven van het ziekteproces kan men nastreven om de immobiliserende elementen van de volgende orthopedische maatschoenen geleidelijk af te bouwen in de loop van een paar jaar.

Referenties

Geïnccludeerde studies

- Ahroni JH, Boyko EJ, Forsberg R. Reliability of F-scan in-shoe measurements of plantar pressure. *Foot Ankle Int* 1998;19(10):668-73.
- Albert S, Rinoie C. Effect of custom orthotics on plantar pressure distribution in the pronated diabetic foot. *J Foot Ankle Surg* 1994;33(6):598-604.

- Armstrong DG, Peters EJG, Athanasiou KA, Lavery LA. Is there a critical level of plantar foot pressure to identify patients at risk for neuropathic foot ulceration? *J Foot Ankle Surg* 1998;37(4):303-7.
- Armstrong DG, Stacpoole-Shea S. Total contact casts and removable cast walkers. Mitigation of plantar heel pressure. *J Am Podiatr Med Assoc* 1999;89(1):50-3.
- Armstrong DG, Stacpoole-Shea S, Nguyen H, Harkless LB. Lengthening of the Achilles tendon in diabetic patients who are at high risk for ulceration of the foot. *J Bone Joint Surg (Am)* 1999;81(4):535-8.
- Armstrong DG, Stacpoole-Shea S, Nguyen H, Harkless LB. Lengthening of the achilles tendon in diabetic patients. *J Bone Joint Surg (Am)* 2000;82(10):1510.
- Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2001;24(6):1019-22.
- Caravaggi C, Faglia E, De-Giglio R, Mantero M, Quarantiello A, Sommariva E, Gino M, Pritelli C, Morabito A. Effectiveness and safety of a nonremovable fiberglass off-bearing cast versus a therapeutic shoe in the treatment of neuropathic foot ulcers: a randomized study. *Diabetes Care* 2000;23(12):1746-51.
- Caselli A, Pham H, Giurini JM, Armstrong DG, Veves A. The forefoot-to-rearfoot plantar pressure ratio is increased in severe diabetic neuropathy and can predict foot ulceration. *Diabetes Care* 2002;25(6):1066-71.
- Cavanagh PR, Perry JE, Ulbrecht JS, Derr JA, Pammer SE. Neuropathic diabetic patients do not have reduced variability of plantar loading during gait. *Gait Posture* 1998;7(3):191-9.
- Colagiuri S, Marsden LL, Naidu V, Taylor L. The use of orthotic devices to correct plantar callus in people with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:29-34.
- Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A, Vileikyte L, Boulton AJ. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania : a prospective study. *Diabetes Care* 1999;22:1428-31.
- Diamond JE, Mueller MJ, Delitto A. Effect of total contact cast immobilization on subtalar and talocrural joint motion in patients with diabetes mellitus. *Phys Ther* 1993;73(5):310-5.
- Dijs HM, Roofthoof JM, Driessens MF, De Bock PG, Jacobs C, Van Acker KL. Effect of physical therapy on limited joint mobility in the diabetic foot. A pilot study. *J Am Podiatr Med Assoc* 2000; 90(3):126-32.
- Donaghue VM, Sarnow MR, Giurini JM, Chrzan JS, Habershaw GM, Veves A. Longitudinal in-shoe foot pressure relief achieved by specially designed footwear in high risk diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;31(1-3):109-14.
- Fleischli JG, Lavery LA, Vela SA, Ashry H, Lavery DC. 1997 William J. Stickel Bronze Award. Comparison of strategies for reducing pressure at the site of neuropathic ulcers. *J Am Podiatr Med Assoc* 1997;87(10):466-72.
- Goldsmith JR, Lidtke RH, Shott S. The effects of range-of-motion therapy on the plantar pressures of patients with diabetes mellitus. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002;92(9):483-90.
- Ha Van G, Siney H, Hartmann-Heurtier A, Jacqueminet S, Greau F, Grimaldi A. Nonremovable, windowed, fiberglass cast boot in the treatment of diabetic plantar ulcers: efficacy, safety, and compliance. *Diabetes Care* 2003;26(10):2848-52.
- Helm PA, Walker SC, Pullium G. Total contact casting in diabetic patients with neuropathic foot ulcerations. *Arch Phys Med Rehabil* 1984;65-11:681-3.
- Kaltenthaler E, Morrell CJ, Booth A, Akehurst RL. The prevention and treatment of diabetic foot ulcers: a review of clinical effectiveness studies. *J Clin Eff* 1998;3(3):99-104.
- Lavery LA, Vela SA, Lavery DC, Quebedeaux TL. Reducing dynamic foot pressures in high-risk diabetic subjects with foot ulcerations: a comparison of treatments. *Diabetes Care* 1996;19(8):818-21.
- Lavery LA, Vela SA, Lavery DC, Quebedeaux TL. Total contact casts: pressure reduction at ulcer sites and the effect on the contralateral foot. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78(11):1268-71.
- Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJM. Predictive value of foot pressure assessment as part of a population based diabetes disease management program. *Diabetes Care* 2003;26(4):1069-73.
- Lin SS, Bono CM, Lee TH. Total contact casting and Keller arthroplasty for diabetic great toe ulceration under the interphalangeal joint. *Foot Ankle Int* 2000;21(7):588-93.
- Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F. The role of footwear in the prevention of foot lesions in patients with NIDDM: conventional wisdom or evidence-based practice? *Diabetes Care* 1997;20(2):156-62.

- Maciejewski ML, Reiber GE, Smith DG, Wallace C, Hayes S, Boyko EJ. Effectiveness of diabetic therapeutic footwear in preventing reulceration. *Diabetes Care* 2004;27(7):1774-82.
- Miault D, Brun JP, Dupre JC, Pill M, Miault P, Deschamps E, Priollet P, Laurian C, Fichelle JM, Cormier JM. Foot equipment in diabetic patients with peripheral occlusive arterial disease. *J Mal Vasc (=Journal des Maladies Vasculaires)* 1993;18(1):42-6.
- Mueller MJ, Diamond JE, Sinacore DR, Delitto A, Blair VP 3rd, Drury DA, Rose SJ. Total contact casting in treatment of diabetic plantar ulcers. Controlled clinical trial. *Diabetes Care* 1989;12:384-8.
- Mueller MJ, Sinacore DR, Hastings MK, Strube MJ, Johnson JE. Effect of Achilles tendon lengthening on neuropathic plantar ulcers: a randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg (Am)* 2003;85(8):1436-45.
- Mueller MJ, Sinacore DR, Hastings MK, Lott DJ, Strube MJ, Johnson JE. Impact of Achilles tendon lengthening on functional limitations and perceived disability in people with a neuropathic plantar ulcer. *Diabetes Care* 2004;27(7):1559-64.
- Murray HJ, Veves A, Young MJ, Richie DH, Boulton AJM. Role of experimental socks in the care of the high-risk diabetic foot: a multicenter patient evaluation study. *Diabetes Care* 1993;16(8):1190-2.
- Murray HJ, Young MJ, Hollis S, Boulton AJM. The association between callus formation, high pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. *Diabetic Med* 1996;13(11):979-82.
- O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess* 2000;4(21):1-237.
- Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care* 2000;23(5):606-11.
- Reiber GE, Smith DG, Wallace C, Sullivan K, Hayes S, Vath C, Maciejewski ML, Yu O, Heagerty PJ, Lemaster J, Saltzman CL. Two types of therapeutic shoes were no better than usual footwear for preventing foot reulceration. *J Bone Joint Surg (Am)* 2002;84(11):2107.
- Reiber GE, Smith DG, Wallace C, Sullivan K, Hayes S, Vath C, Maciejewski ML, Yu O, Heagerty PJ, LeMaster J. Effect of therapeutic footwear on foot reulceration in patients with diabetes: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;287(19):2552-8.
- Ronnema T, Hamalainen H, Toikka T, Liukkonen I. Evaluation of the impact of podiatrist care in the primary prevention of foot problems in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1997;20(12):1833-7.
- Samanta A, Burden AC, Sharma A, Jones GR. A comparison between "LSB" shoes and "space" shoes in diabetic foot ulceration. *Pract Diabetes* 1989;6(1):26.
- Spencer S. Pressure relieving interventions for preventing and treating diabetic foot ulcers (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Stacpoole-Shea S, Shea G, Lavery L. An examination of plantar pressure measurements to identify the location of diabetic forefoot ulceration. *J Foot Ankle Surg* 1999;38(2):109-15.
- Uccioli L, Faglia E, Monticone G, Favales F, Durola L, Aldeghi A, Quarantiello A, Calia P, Menzinger G. Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1995;18:1376-8.
- Veves A, Masson EA, Fernando DJS, Boulton AJM. Use of experimental padded hosiery to reduce abnormal foot pressures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1989;12(9) 653-5.
- Veves A, Masson EA, Fernando DJS, Boulton AJM. Studies of experimental hosiery in diabetic neuropathic patients with high foot pressures. *Diabetic Med* 1990;7(4):324-6.
- Veves A, Van-Ross E, Boulton A. Foot pressure measurements in diabetic and nondiabetic amputees. *Diabetes Care* 1992;15:905-7.
- Veves A, Murray H, Young M, Boulton A. The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure: a prospective study. *Diabetologia* 1992;35:660-3.
- Yamada W, McPoil TG, Smith W, Cornwall MW. Static versus dynamic pressure assessment of plantar pressures in diabetic native Americans. *Lower Extremity* 1996;3(2):91-6.
- Geëxcludeerde studies
- Armstrong DG, Lavery LA. Elevated peak plantar pressures in patients who have Charcot arthropathy. *J Bone Joint Surg (Am)* 1998;80(3):365-9.
- Belcaro G, Laurora G, Cesarone MR, Pomante P. Elastic stockings in diabetic microangiopathy. Long term clinical and microcirculatory evaluation. *Vasa J Vasc Dis* 1992;21(2):193-7.

- Ctercteko GC, Dhanendran M, Hutton WC, Le-Quesne LP. Vertical forces acting on the feet of diabetic patients with neuropathic ulceration. *Br J Surg* 1981;68(9):608-14.
- Lord M, Hosein R. Pressure redistribution by molded inserts in diabetic footwear: a pilot study. *J Rehabil Res Dev* 1994;31(3):214-21.
- Piaggese A, Viacava P, Rizzo L, Naccarato G, Baccetti F, Romanelli M, Zampa V, Del-Prato S. Semiquantitative analysis of the histopathological features of the neuropathic foot ulcer: effects of pressure relief. *Diabetes Care* 2003;26(11):3123-8.
- Buiten systematisch literatuuronderzoek gebruikte referenties
- American Academy of Orthopaedic Surgeons. Joint motion: method of measuring and recording. Heck CV, Hendryson IE, Rowe CR, eds. Isbn 0443002703. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1976.
- Armstrong DG, Lavery LA, Wu S, Boulton AJM. Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2005;28(3):551-4.
- Bus SA, Yang QX, Wang JH, Smith MB, Wunderlich R, Cavanagh PR. Intrinsic muscle atrophy and toe deformity in the diabetic neuropathic foot: a magnetic resonance imaging study. *Diabetes Care* 2002;25(8):1444-50.
- Bus SA, Lange A de. A comparison of the 1-step, 2-step, and 3-step protocols for obtaining barefoot plantar pressure data in the diabetic neuropathic foot. PhD-thesis. University of Amsterdam, 2004:93-108.
- Diamond JE, Mueller MJ, Delitto A. Effect of total contact cast immobilization on subtalar and talocrural joint motion in patients with diabetes mellitus. *Phys Ther* 1993;73(5):310-5.
- Katz IA, Harlan A, Miranda-Palma B, Prieto-Sanchez L, Armstrong DG, Bowker JH, Mizel MS, Boulton AJM. A randomized trial of two irremovable off-loading devices in the management of plantar neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2005;28(3):555-9.
- Lee L, Blume PA, Sumpio B. Charcot joint disease in diabetes mellitus. *Annals Vasc Surg* 2003; 17(5):571-80.
- Marcus CD, Ladam-Marcus VJ, Leone J, Malgrange D, Bonnet-Gausserand FM, Menanteau BP. MR imaging of osteomyelitis and neuropathic osteoarthropathy in the feet of diabetics. *Scientific Exhibit* 1996; 16(6):1337-48.
- Nabuurs-Franssen MH, Slegers R, Huijberts MSP, Wijnen W, Sanders AP, Walenkamp G, Schaper NC. Total contact casting of the diabetic foot in daily practice: a prospective follow-up study. *Diabetes Care* 2005;28(2):243-7.
- Raspovic A. Validity of clinical plantar pressure assessment in the diabetic foot. *Diabetic Foot* 2004;7(3):130-7.
- Schweitzer ME, Morrison WB. MR imaging of the diabetic foot. *Radiol Clin N Am* 2004;42:61-71.

ACHTERGRONDINFORMATIE

C. INFECTIE

5 Inleiding

Infecties van ulcera aan de onderste extremiteit van een patient met Diabetes Mellitus behoren tot de ernstigste complicaties waarmee een patient met Diabetes Mellitus geconfronteerd kan worden. Niet alleen is het de belangrijkste reden voor amputatie maar ook gaan infecties gepaard met een hoge morbiditeit en langdurige ziekenhuisopnamen (Bouter 1993, Currie 1998, Eneroth 1997).

10 Het stellen van de diagnose is in de praktijk mede door de niet zelden symptoomarme presentatie (Edelson 1996, Armstrong 1996, Lavery 2004) niet eenvoudig. De antibiotische therapie dient in de ziekenhuissituatie altijd ondersteund te worden door adequate microbiologische diagnostiek. Helaas zijn de uitkomsten hiervan bij de bepaling van het uiteindelijke beleid slechts van beperkte waarde. De
15 keuze van de juiste antibiotica wordt beperkt door de slechte penetratie van de B-lactam antibiotica in geïnfecteerd weefsel (Seabrook 1991, Storm 1994) en door de beperkte beschikbaarheid van resultaten van dubbelblind gerandomiseerd onderzoek.

Diagnostiek

20 De presentatie van een geïnfecteerde wond aan de onderste extremiteit bij diabetes mellitus kan gepaard gaan met verassend weinig klinische symptomen. Vanwege de neuropathie klagen weinig patiënten over pijn. Bij meer dan 50 % van de patiënten ontwikkelt zich geen koorts, is er geen sprake van een leucocytose en BSE of CRP stijging (Eneroth 1997, Edelson 1996, Armstrong 1996). Als
25 gevolg van bestaand vaatlijden kan oedeem en roodheid achterwege blijven. Derhalve kan in geval van de geïnfecteerde diabetische voet niet altijd vertrouwd worden op de aan- of afwezigheid van rubor, calor, dolor, tumor en functio laesa (Eneroth 1997, Lavery 2004). Recent onderzoek heeft aangetoond dat er mogelijk een rol is weggelegd voor het zelf meten van de huidtemperatuur van de voet als eerste indicatie voor het bestaan van inflammatie (Lavery 2004). Differentiaal diagnostische
30 overwegingen van belang zijn de mogelijke aanwezigheid van neuro-osteoarthropathie (Charcot voet). Een aanwijzing hiervoor kan zijn het ontbreken van een huiddefect en systemische tekenen (koorts, BSE of CRP) (Pakarinen 2002).

Het zal veelal niet mogelijk zijn om de uitgebreidheid van het geïnfecteerde gebied te bepalen zonder het verrichten van een debridement. Pas daarna kan de uitgebreidheid beter in kaart worden
35 gebracht.

Microbiologie

Acute infecties bij tevoren onbehandelde patiënten worden doorgaans veroorzaakt door aërobe, Grampositieve micro-organismen als *Staphylococcus aureus* en hemolytische streptokokken. Bij meer
40 chronische vormen van infectie zal veelal sprake zijn van een polymicrobiële flora met Gramnegatieve staven en anaërobe micro-organismen (Lipsky 1990). In geval van ischemie dient de aanwezigheid van obligaat anaërobe micro-organismen te worden overwogen (Gerding 1995). Voor verdere behandeling is het zaak dat het oorzakelijke micro-organisme wordt geïdentificeerd. Hiertoe dient op een adequate wijze diagnostiek te worden verricht. Het afnemen van een kweek dient bij voorkeur te
45 gebeuren van de bodem van de wond na een initieel debridement. Op deze wijze worden vaker representatieve resultaten verkregen dan bij een kweek middels een oppervlakkige wattenstok, alhoewel dit voor de keuze van antibiotische behandeling in de praktijk weinig directe consequenties heeft (Wheat 1986, Pellizer 2001, Sapico 1984).

Interpretatie van kweek resultaten

50 Micro-organismen die in reinkweek of in overmaat geïsoleerd worden, zullen doorgaans daadwerkelijk verantwoordelijk zijn voor de infectie. Aan de aanwezigheid van *Staphylococcus aureus* en hemolytische streptokokken groep A dient altijd klinische betekenis gegeven te worden. De klinische relevantie van de aanwezigheid van Gramnegatieve staven en enterokokken is, zeker daar waar sprake is van een polymicrobiële infectie, moeilijker vast te stellen. Met name wanneer al sprake is
55 geweest van een voorafgaande antibiotische behandeling, kunnen resistente Gramnegatieve staven worden uitgeselecteerd, die geen klinische betekenis hebben (Sapico 1984, Lipsky 1990).

Osteomyelitis

- 5 De diagnose osteomyelitis is in de dagelijkse praktijk zeer complex. In het verleden beruiste de diagnose veelal op criteria welke o.b.v. expert opinion werden vastgesteld. Deze benadering is praktisch maar helaas niet geheel ondersteund door de medische literatuur. Indien 3 van de volgende 5 criteria positief zijn, is er zeer waarschijnlijk sprake van een onderliggende infectie van het bot (Wrobel 1998).
- Cellulitis
 - Bij sondage van het defect contact met bot (probing to bone)
 - 10 - Positieve kweek (indien aan de juiste afnametechniek is voldaan)
 - Radiologische of scintigrafische bevindingen passend bij osteomyelitis
 - Positieve histologische bevinding

- 15 De gouden standaard bij de diagnostiek van osteomyelitis is nog altijd een positieve kweek van adequaat verkregen materiaal. Het materiaal dient hiervoor verkregen te worden middels een punctaat via niet geïnfecteerd gebied, of dient afkomstig te zijn van materiaal welk chirurgisch is verkregen (Lipsky 1997).

- 20 Doorgaans zal de diagnose mede gebaseerd zijn op beeldvorming. De positief voorspellende waarde van radiodiagnostiek ligt beneden die van het biopt. Het biopt blijft gouden standaard bij de diagnose osteomyelitis.

- Bij beeldvormend onderzoek is klassieke radiodiagnostiek nog steeds het uitgangspunt. De sensitiviteit en positief voorspellende waarde van een MRI is hoger dan die van klassieke radiodiagnostiek. Een MRI heeft met name voor het bepalen van omvang en lokatie van de osteomyelitis toegevoegde waarde. Een negatieve MRI sluit de diagnose vrijwel uit (Wrobel 1998). Bij de diagnose osteomyelitis heeft ook een botscan een hogere voorspellende waarde dan een röntgenopname.
- 30 Gezien de lagere kosten en de lagere drempel voor het gebruik van klassieke radiodiagnostiek blijft deze een plaats behouden als eerstelijns diagnosticum. Daarbij dient wel rekening te worden gehouden met het feit dat bij een acute osteomyelitis radiodiagnostiek doorgaans pas na twee weken een betrouwbare diagnose levert. Bij negatieve of niet doorslaggevende bevindingen kan worden gekozen voor een CT of MRI.

35 Antibiotische therapie

- De diabetische voet kan zich, zowel naar ernst als naar klinische presentatie, in vele vormen presenteren. Enige systematiek is daarom onontbeerlijk bij het vaststellen van (empirisch ingestelde) antibiotische therapie. Hoewel klassieke symptomen, zoals boven vermeld (Eneroth 1997, Edelson 1996, Armstrong 1996), niet zelden ontbreken, is hier toch gekozen voor de classificatie van de internationale consensus groep (Intern. working group 2003)

- 40 Deze classificatie is weergegeven in tabel 2.
- Bij de beoordeling van de effectiviteit van antibiotische therapie moet worden meegewogen dat de patient doorgaans ook andere behandelingen krijgt. Verschillende onderzoeken geven aan dat infecties met micro-organismen die resistent zijn voor het gebruikte antibioticum, veelal genezen als
- 45 de patient verder een adequate wondbehandeling krijgt.

- 50 Vergelijking van de effectiviteit van individuele antibiotica wordt bemoeilijkt doordat gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken op de vingers van twee handen te tellen zijn (Lipsky 1990, Grayson 1994, Hughes 1987, Bouter 1996, Clay 2004, Lobmann 2004). Ook onderling kunnen de onderzoeken slecht worden vergeleken door verschillen in de gebruikte criteria.

- Het lijkt daarom niet onredelijk farmacokinetische eigenschappen van antibiotica mee te laten wegen bij de uiteindelijke therapiekeuze. Met name van de B-lactam antibiotica is in het verleden aangetoond dat zij niet of nauwelijks in het geïnfecteerde weefsel doordringen, hetzelfde geldt voor de aminoglycosiden (Seabrook 1991, Storm 1994). Het zijn met name de chinolonen die in dit opzicht superieur zijn. Doorgaans zullen de concentraties in geïnfecteerd weefsel die in het serum overtreffen (Kuck 1998, Oberdorfer 2004)

Orale therapie van Graad 2 infecties

5 Bij infecties van Graad 2 kan men doorgaans volstaan met orale antibiotica. Zoals boven vermeld is de ernst van de infectie bij een ulcus aan de onderste extremiteit van een patient met Diabetes Mellitus niet eenvoudig vast te stellen. Het wordt geadviseerd een patient na instellen van de behandeling na 48-72 uur opnieuw te zien.

10 Bij niet eerder behandelde patienten zal het infect doorgaans worden veroorzaakt door stafylokokken en/of streptokokken (Wheat 1986). Initiële, blinde therapie dient daarom mede gericht te zijn op de bestrijding van *S. aureus*. In afwachting van kweekresultaten kan gekozen worden voor bijvoorbeeld clindamycine, flucloxacilline of de combinatie van amoxicilline met clavulaanzuur (Lipsky 1990, Edmonds 2004). Clindamycine biedt daarbij het voordeel van een betere penetratie in geïnfecteerd weefsel (Duckworth 1993).

15 Bij infecties met enterobacteriaceae dient op basis van farmacokinetische overwegingen (zie hierboven) en klinische studies de voorkeur uit te gaan naar chinolonen (Peterson 1989, Siami 2002). De activiteit van ciprofloxacine, ofloxacin en levofloxacin ten opzichte van hemolytische streptokokken is onvoldoende om ze aan te bevelen als blinde therapie. Het nieuwere middel moxifloxacin heeft een betere activiteit tegen streptokokken en anaerobe micro-organismen maar er bestaat geen literatuur over gebruik van dit middel bij de behandeling van de diabetische voet (Edmiston 2004)

20 In de Nederlandse situatie behoeft bij de initiële therapie geen rekening te worden gehouden met een eventuele aanwezigheid van meticilline ongevoelige *S. aureus*.

Infecties van Graad 3 en 4

25 Patienten met ernstige infecties zullen vrijwel altijd worden gehospitaliseerd. Intraveneuze behandeling ligt dan voor de hand, maar is bij middelen met goede absorptie uit de tractus digestivus en een hoge weefselpenetratie, zoals ciprofloxacine en clindamycine niet altijd noodzakelijk.

30 Bij ernstige infecties dient men uit te gaan van polymicrobiële flora waarvoor breed spectrum therapie is aangewezen. Gekozen kan worden voor een tweede of derde generatie cefalosporine (cefuroxim resp ceftriaxon) of een chinolon. Hieraan kan ter dekking van eventuele anaërobe flora clindamycine of metronidazol worden toegevoegd (Joshi 2003, Diamantopoulos 1998) Vergelijkend onderzoek geeft geen verschil in effectiviteit (Lobmann 2004). In blind gestarte therapie hoeft geen rekening gehouden te worden met de eventuele aanwezigheid van *Pseudomonas spp.* Pseudomonaden worden slechts incidenteel aangetroffen (Wheat 1986) en in vergelijkend onderzoek zijn de resultaten van antipseudomonale therapie niet beter dan die van de standaard antibiotische behandeling (Grayson 1994).

35 De duur van de behandeling kan beperkt blijven tot 7-14 dagen (Tan 1988). Indien er sprake is van osteomyelitis dient de behandeling minimaal 6 weken en vaak aanmerkelijk langer te worden doorbehandeld, de voorkeur gaat daarbij uit naar een chinolon (Senneville 2001).

40 Potentieel levensbedreigende infecties

45 Bij de blinde behandeling van potentieel levensbedreigende infecties zal men in het antibiotisch spectrum ook dekking willen opnemen tegen pseudomonaden, aangezien er zich mogelijk geen gelegenheid meer voordoet de behandeling aan de hand van kweekresultaten bij te stellen. Er kan gekozen worden voor de combinatiepreparaten imipenem/cilastatine en piperacilline/tazobactam of voor een combinatie van ceftazidime en clindamycine (Bouter 1996, Siami 2002, Zeilemaker 1998, Marvaso 2002).

50 Voor het toevoegen van aminoglycosiden aan bovenvermelde combinaties bestaat geen ondersteuning in de vorm van (vergelijkend) klinisch onderzoek. Nefrotoxiciteit en de slechte penetratie in het aangedane gebied zijn evenvele argumenten tegen het gebruik van deze middelen bij patienten met een diabetische voet (Seabrook 1991).

55

Granulocyte-colony stimulating factor (= G-CSF)

- 5 Het toevoegen van G-CSF aan de behandeling van de geïnfecteerde diabetische voet is in een aantal prospectieve gerandomiseerde trials onderzocht. Op alle gerapporteerde eindpunten zijn de uitkomsten wisselend (De Lalla 2001, Yonem 2001, Gough 1997, Kastenbauer 2003).
 In een recent gepubliceerde meta-analyse zijn de resultaten van deze trials samengevoegd en de auteurs concluderen dat er ten opzichte van behandeling met placebo geen verschil is wat betreft wondgenezing en ontsteking maar dat het aantal benodigde chirurgische ingrepen (inclusief amputaties) significant lager was in de behandelde groep (Cruciani 2005).
 10 De reden voor deze ogenschijnlijke discrepantie is vooralsnog onduidelijk. Onderzoek in een grotere studiegroep dient de bevinding van een verminderd aantal amputaties te bevestigen voor het gebruik van G-CSF in de standaard therapie te kunnen aanbevelen.

15 Tabel 2

Classificatie van geïnfecteerde ulcera aan de onderste extremiteit bij een patient met diabetes mellitus (Becker 1999)

Ernst	Klinische presentatie
Graad 1	Geen tekenen van infectie
25 Graad 2	Infectie van huid en subcutaan weefsel zonder systemische verschijnselen. Er is sprake van minimaal 2 van de volgende symptomen; <ul style="list-style-type: none"> ❖ Lokale zwelling of induratie ❖ Roodheid 0.5-2 cm rond het ulcus ❖ Pijn ❖ Calor ❖ Purulente afscheiding
30 Graad 3	Infectie van dieper gelegen weefsel (b.v. abscesvorming, osteomyelitis of arthritis) Roodheid (cellulitis) van meer dan 2 cm rond het ulcus in combinatie met één van de volgende symptomen: <ul style="list-style-type: none"> ❖ oedeem ❖ dolor ❖ calor ❖ purulente afscheiding
45 Graad 4	Geen systemische verschijnselen Ieder geïnfecteerd ulcus aan de onderste extremiteit van een patiënt met Diabetes Mellitus indien er sprake is van twee van de volgende systemische verschijnselen: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Temperatuur <36°C, of >38°C ❖ Pols >90 slagen/min ❖ Ademhaling >20/min ❖ PaCO₂ <32 mmHg ❖ Leukocyten >12000 of <4000/ml ❖ >10% linksverschuiving in perifere bloed
50	

Referenties

- Armstrong DG, Perales TA, Murff RT, Edelson GW, Welchon JG. Value of white blood cell count with differential in the acute diabetic foot infection. *J Am Podiatr Med Assoc* 1996;86:224-7.
- 5 - Becker W. Imaging osteomyelitis and the diabetic foot. *Q J Nucl Med* 1999;43:9-20
- Bouter KP, Storm AJ, de Groot RR, Uitslager R, Erkelens DW, Diepersloot RJ. The diabetic foot in Dutch hospitals: epidemiological features and clinical outcome. *Eur J Med* 1993;2:215-8
- Bouter KP, Visseren FLJ, van Loenhout RMM, et al. Treatment of diabetic foot infection . An open randomized comparison of imipenem/cilastatin and piperacillin/clindamycin combination therapy. *Int J Antimicrobial Agents* 1996;7(2):143-7
- 10 - Boutin RD, Brossmann J, Sartoris J, et al. Update on imaging of orthopedic infections. *Orthop Clin North Am* 1998;29:41-66
- Clay PG, Graham MR, Lindsey CC, et al. Clinical efficacy, tolerability, and cost savings associated with the use of open-label metronidazole with ceftriaxone once daily compared with ticarcillin/clavulanate every 6 hours as empiric treatment for diabetic lower-extremity infections in older males. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2(3):181-9
- 15 - Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Are granulocyte colony-stimulating factors beneficial in treating diabetic foot infections?: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2005;28:454-60
- Currie CJ, Morgan CL, Peters JR. The epidemiology and cost for peripheral vascular disease, infection, neuropathy, and ulceration in diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:42-8
- 20 - Diamantopoulos EJ, Haritos D, Yfandi G, et al. Management and outcome of severe diabetic foot infections. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:346-52
- Duckworth C, Fisher JF, Carter SA, et al. Tissue penetration of clindamycin in diabetic foot infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:581-4
- Edelson GW, Armstrong DG, Lavery LA, Caicco G. The acutely infected diabetic foot is not adequately evaluated in an inpatient setting. *Arch Intern Med* 1996;156:2373-8.
- 25 - Edmonds M, Foster A. The use of antibiotics in the diabetic foot. *Am J Surg* 2004;187:25S-8S
- Edmiston CE, Krepel CJ, Seabrook GR, et al. In vitro activities of Moxifloxacin against 900 aerobic and anaerobic surgical isolates from patients with intra-abdominal and diabetic foot infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1012-6
- 30 - Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot Ankle Int* 1997;18:716-22.
- Gerding DN. Foot infections in diabetic patients: The role of anaerobes. *Clin Infect Dis* 1995;20(Suppl 2):S283-8.
- Gough A, Clapperton M, Rolando N, et al. Randomised placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection. *Lancet* 1997;350:855-9
- 35 - Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1994;18:683-8
- Hughes CE, Johnson CC, Bamberger DM et al. Treatment and long-term follow-up of foot infections in patients with diabetes or ischaemia : A randomized prospective, double blind comparison of cefoxitin and ceftizoxime. *Clin Ther* 1987;10(Suppl):36-49
- 40 - International working group on the diabetic foot . International consensus on the diabetic foot. European Association for the Study of Diabetes. CD-ROM 2003;may
- Joshi S, Maroli S, Moullick ND, et al. Efficacy and tolerability of a combination of ofloxacin and tinidazole in the management of infected diabetic foot ulcer. *J Indian Med Assoc* 2003;101:329-32
- 45 - Kastenbauer T, Hornlein B, Sokol G, Irsigler K. Evaluation of granulocyte-colony stimulating factor in infected diabetic foot ulcers. *Diabetologia* 2003;46:27-30
- Kuck EM, Bouter KP, Hoekstra JBL, et al. Tissue concentrations after a single dose, orally administered ofloxacin in patients with diabetic foot. *Foot Ankle Int* 1998;19:38-40
- 50 - de Lalla F, Pellizzer G, Strazzabosco M, Martini Z, et al. Randomized prospective controlled trial of recombinant granulocyte colony-stimulating factor as adjunctive therapy for limb-threatening diabetic foot infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1094-8

- Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Armstrong DG, Athanasiou KA, Agrawal CM. Home monitoring of foot skin temperatures to prevent ulceration. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2642-7.
- 5 - Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Ahroni, JH. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990;150:790-7.
- Lipsky BA, Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:1318-26.
- Lobmann R, Ambrosch A, Seewald M, et al. Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of ceftriaxon with chinolones. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:156-62
- 10 - Marvaso A, Esposito S, Noviello S, et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) of diabetic foot infections with piperacillin/tazobactam. *Infez Med* 2202;10:230-5
- Oberdorfer K, Swoboda S, Hamann A, et al. Tissue and serum levofloxacin concentrations in diabetic foot infection patients. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:836-9
- Pakarinen TK, Laine HJ, Honkonen SE, Peltonen J, Oksala H, Lahtela J. Charcot arthropathy of the diabetic foot. Current concepts and review of 36 cases. *Scand J Surg*. 2002;91(2):195-201.
- 15 - Pellizzer G, Strazzabosco M, Presi S et al. Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection. *Diabet Med* 2001;18:822-7.
- Peterson LR, Lissack LM, Canter K, et al. Therapy of lower extremity infections with ciprofloxacin in patients with diabetes mellitus, perivascular disease or both. *Am J Med* 1989;86:801-8
- 20 - Sapico FL, Wiite JL, Canawati HN, et al. The infected foot of the diabetic patient: Quantitative microbiology and analysis of clinical features. *Rev Infect Dis* 1984;6:S171-6
- Seabrook GR, Edmiston CE, Schmitt DD, et al. Comparison of serum and tissue antibiotic levels in diabetes related foot infections. *Surgery* 1991;110:671-6
- Senneville E, Yazdanpanah Y, Cazaubiel M, et al. Rifampacin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:927-30
- 25 - Siami FS, LaFleur BJ, Siami GA. Clinafloxacin versus piperacillin/tazobactam in the treatment of severe skin and soft-tissue infections in adults at a Veteran Affairs medical center. *Clin Ther* 2002;24:59-72
- Storm AJ, BouterKP, Diepersloot RJA, et al. Tissue concentrations of an orally administered antibiotic in diabetic patients with foot infections. *JAC* 1994;34:449-51
- 30 - Tan JS,, File TM jr. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Compr Ther* 1988;14:57-62
- Wheat LJ, Allen SD, Henry M, et al. Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis. *Arch Intern Med* 1986;146:1935-40.
- Wrobel JS, Conolly JE. Making the diagnosis of osteomyelitis. The role of prevalence. *J Am Podiatr Med Assoc* 1998;88:337-43
- 35 - Yonem A, Cakir B, Guler S, et al. Effects of granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of diabetic foot infection. *Diabetes Obes Metab* 2001;3:332-7
- Zeillemaker AM, Veldkamp KE, van Kraaij MG, et al. Piperacillin/tazobactam therapy for diabetic foot infection. *Foot Ankle Int* 1998;19:169-72

40

ACHTERGRONDINFORMATIE**D. WONDBEHANDELING BIJ DIABETISCHE VOETULCERA****Inleiding**

5 Ondanks alle beschikbare zorg en de vele nieuwe producten voor wondbehandeling verloopt de genezing van ulcera aan de voeten bij patiënten met diabetes over het algemeen traag. Er zijn gegevens bekend (uit overwegend Amerikaanse studies) die aangeven dat bij standaard behandeling ('standard wound care') gemiddeld circa 24% geneest binnen 12 weken en ca 31% binnen 20 weken (Margolis 1999). Deze cijfers zijn verkregen uit retrospectieve analyse van controlegroepen van een aantal studies bij de diabetische voet en zijn niet generaliseerbaar naar de Nederlandse situatie. In Nederlandse centra ligt het genezingspercentage van standaardbehandeling na 20 weken waarschijnlijk aanmerkelijk hoger. Probleem bij de interpretatie van dit soort gegevens is dat steeds gerept wordt over 'standard wound care', maar dat een duidelijke omschrijving van wat goede wondverzorging is, ontbreekt.

20 Het blijkt lastig om een behandelprotocol te maken dat universeel geldig is voor alle verschillende typen wonden die onder het ruime begrip 'diabetische voet' vallen. De ulcera bij diabetes ontstaan (in grote lijnen) door neuropathie, ischemie of een combinatie van beide factoren, en worden vaak gecompliceerd door wondinfectie. De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden - tenzij anders vermeld - voor neuropathische ulcera aan de voeten bij patiënten met diabetes. Bij kritieke ischemie, ernstige infectie en post-operatieve wonden kan het beleid anders zijn.

25 Evidence over wondbehandeling bij diabetische ulcera

30 Er is weinig evidence beschikbaar over de effectiviteit van wondbedekkers en andere wondbehandelingsproducten bij diabetische ulcera. De verrichte studies zijn vaak van matige kwaliteit (te kleine aantallen patiënten, verkeerde opzet, ondeugdelijke eindpunten, onvoldoende lange follow-up, etc.).

35 Studies op het gebied van wondgenezing zijn in het algemeen moeilijk uitvoerbaar vanwege de grote variatie in wonden en patiëntgebonden factoren; dit geldt zeker ook voor de diabetische voet. Vanwege de grote variabiliteit zijn grote aantallen patiënten nodig om een betrouwbare uitkomst te krijgen. Een andere reden voor het gebrek aan studies is dat fabrikanten van wondbehandelingsproducten niet verplicht zijn aan te tonen dat hun product beter is dan bestaande producten om een CE-registratie te verkrijgen.

40 Enkele nieuwere producten uit de biotechnologie hoek, zoals groeifactoren en gekweekte huid zijn wel systematisch onderzocht, volgens dezelfde normen die ook voor geneesmiddelen onderzoek gelden. Maar er is weinig gecontroleerd vergelijkend onderzoek naar de conventionele wondbedekkers en wondverzorgings-producten. In twee recente gedetailleerde systematische reviews over wondbehandeling bij diabetische ulcera en bij andere chronische wonden, wordt dan ook geconcludeerd dat de kwaliteit van de studies onvoldoende is om een uitspraak te doen over de effectiviteit van wondbedekkers (Majid 2000, Bradley 1999).

50 Om te komen tot een richtlijn die in de praktijk bruikbaar is en geen productgroepen onbesproken laat omdat er geen goede studies over zijn, is de informatie aangevuld uit studies van lager bewijsniveau, uit expert opinions, en door extrapolatie van algemene inzichten over wondbehandeling bij andere typen chronische wonden.

Vertaling van algemene principes van wondbehandeling naar de diabetische voet

55 De algemene principes die voor andere soorten wonden gelden, waarbij de keuze van wondbedekkers wordt gemaakt op grond van het aspect van de wond (zwart-necrotisch, geel debris/beslag, of rood granulerend) en op de mate van exsudaat (droog, vochtig, sterk exsudatief) zijn te vertalen naar de diabetische voet, met enkele aanpassingen.

Een voorbeeld van een aanpassing betreft de keuze tussen vochtig of droog verbinden. Binnen de algemene wondgenezing is aangetoond dat wonden waarin een vochtig wondklimaat wordt gecreëerd sneller genezen dan droge wonden (Winter 1962, Jonkman 1990). Dit principe geldt waarschijnlijk ook voor diabetische voet ulcera (Brem 2004). Een veel gebruikte manier om een vochtig wondklimaat te bereiken is het aanbrengen van een occlusief verband (hydrocolloid, polyurethaan folie, of schuimverband met folie-toplaag) (Fisken 1996, Ovington 1999). Een occlusief verband kan echter niet zomaar in alle gevallen bij diabetische ulcera worden gebruikt. Bij diepe ondermijnde wonden bijvoorbeeld moet het wondvocht ongehinderd kunnen afvloeien. Occlusie is daar onwenselijk (zie verder onder hydrocolloïden) (Hilton 2004). Nog een nuancering betreffende vochtige wondbehandeling: droge necrose zonder ontstekingsverschijnselen kan droog worden gehouden (droog verbinden, beschermend verband) tot aan het moment van chirurgisch ingrijpen. Verder is vochtige wondbehandeling nooit een op zich zelf staande therapie bij diabetische voet ulcera maar aanvullend op andere handelingen zoals het verwijderen van necrotisch weefsel en het controleren van wondinfectie middels systemische antibiotica.

15 Een andere eis specifiek voor de neuropathische voet is dat het verband geen druk mag veroorzaken, dus voor een voetzool of op een drukpunt niet te dik mag zijn.

Debridement

20 *Uitgangsvraag 1: Heeft debridement een gunstig effect op de wondgenezing van een diabetisch voetulcus in vergelijking met standaard wondbehandeling?*

25 *Inleiding:* Onder debridement wordt verstaan het verwijderen van dood (niet vitaal, niet gevasculariseerd) weefsel. De aanwezigheid van dood weefsel in een wond wordt beschouwd als nadelig voor wondgenezing. Het vormt een voedingsbodem voor bacteriën en een fysieke barrière die eerst door het lichaam zelf moet worden opgeruimd alvorens genezing kan plaatsvinden. De genezing kan worden bespoedigd door dood weefsel te verwijderen. De meest effectieve methode is chirurgische excisie of curettage. Daarnaast zijn er conservatieve methoden zoals mechanisch debridement door middel van frequente verbandwisseling, en autolytisch debridement, waarmee wordt bedoeld het creëren van een vochtig wondklimaat waarin natuurlijke afbraak van debris beter verloopt. Er zijn enkele publicaties over de inzet van maden als 'biologische' debridement methode. Bij sommigen (zowel artsen als patiënten) stuit het gebruik van maden echter op acceptatieproblemen. De overige niet-chirurgische debridement methoden (mechanisch en autolytisch) kunnen worden toegepast aanvullend op chirurgische excisie en in die gevallen waarbij excisie niet mogelijk is of nog wordt uitgesteld (b.v. rond gewrichtskapsels of peesscheden).

35 Naast chirurgische excisie van dood weefsel kan het ook nodig zijn om gezond weefsel weg te nemen (wondtoilet), met name bij ondermijnde wondranden. Hierbij worden de overhangende wondranden schuin naar de wond toesnijdend weggenomen. Het debridement moet zo worden uitgevoerd dat geen pockets of holten overblijven. Excisie van wondranden ('anfrischen') faciliteert de ingroei van epitheel vanaf de randen.

40 Ook de omgevende huid verdient aandacht, dikke eeltlagen (callus) dienen te worden verwijderd met mesje of rasp om nieuwe drukplekken te voorkomen. Dit geldt ook voor crustae die het zicht op de wond belemmeren en een risico op het ophopen van bacteriën eronder vormen.

45 *Wetenschappelijke onderbouwing:*

Er is voldoende bewijs om te stellen dat goed (chirurgisch) debridement *effectief* is. De frequentie van genezing neemt toe bij patiënten waarbij adequate necrotomie wordt toegepast. Het bewijs is afkomstig uit retrospectieve analyse van studies naar groeifactoren waarbij chirurgisch debridement onderdeel uitmaakte van de standaard wondbehandeling ('standard wound care') maar toch niet bij alle patiënten op dezelfde wijze was toegepast (Steed 1996, Saap 2002). De kwaliteit van het toegepast debridement is gemeten in een score, welke goed bleek te correleren met genezing (Saap 2002).

50 Enkele publicaties over maden als 'biologische' debridement methode hebben als uitkomst (niet statistisch significant) dat dit beter werkte dan andere niet-chirurgische methoden (Courtney 1999).

Er is geen enkel bewijs voor de effectiviteit van enzympreparaten. Uit gecontroleerde studies bij andere typen ulcera (veneus) blijkt dat enzympreparaten zoals fibrinolyse/DNAse, krill enzymen en collagenase zelf niet effectief zijn t.o.v. placebo (Falabella 1998, Nasmyth 2004).

60

Conclusies:

Niveau 2	Goed chirurgisch debridement van een diabetisch ulcus bevordert de genezing. De frequentie van genezing neemt toe bij patiënten waarbij adequate necrotomie wordt toegepast. (ook de tijd tot genezing korter?) B Steed 1996, B Saap 2002, C Piagessi 1998
----------	---

5 Aanbevelingen:

- o Dood weefsel (debridement) dient in principe verwijderd te worden; Droog gangreen op basis van kritische ischemie kan in situ gelaten worden.
- o Chirurgisch debridement is superieur aan andere methoden zoals mechanisch debridement, autolytisch debridement en enzymatisch debridement, waarbij gebruikt gemaakt wordt van wondverbandmiddelen om de wond schoon te krijgen.
- o Het debridement moet zo worden uitgevoerd dat geen holten of overhangende wondranden achterblijven
- o Naast debridement is ook het regelmatig verwijderen van callus nodig.

15

Wondbedekkers

Uitgangsvraag 2: Welke wondbedekkers hebben een gunstig effect op de wondgenezing?

20

Hydrofiele gazen, nonwoven gazen

Inleiding: Gazen zijn universeel bruikbaar, kunnen in droge vorm worden toegepast bij sterk exsudatieve wonden of wonden die juist droog moeten blijven, bevochtigd worden met NaCl voor vochtige wondbehandeling of het mechanisch reinigen van wonden met beslag of oppervlakkig debris, en gedrenkt worden in diverse antiseptische oplossingen voor geïnfecteerde wonden. Gazen kunnen worden gecombineerd met vetgazen of non-adherente wondcontactlagen om te voorkomen dat het wondbed of nieuw epitheel beschadigd raakt bij verbandwisselingen.

25

Voor studies naar wondbedekkers bij diabetische ulcera worden NaCl gazen (gazen gedrenkt in 0.9% NaCl) vaak gebruikt als controlegroep. Bij frequente verbandwisseling (2-3 dd) werken NaCl gazen wondreinigend (mechanisch debridement). Sommigen geven de voorkeur aan katoenen gazen boven synthetische nonwoven gazen omdat katoenen gazen meer hechten aan het wondbed en daardoor de wond beter reinigen (Higgins 1995). NaCl gazen verwijderen debris maar hebben geen effect op bacteriën.

30

Gazen zijn eenvoudig in het gebruik en goedkoop. Bij frequente verbandwisselingen zijn gazen echter vanwege de personele inzet niet goedkoop. De frequentie van verbandwisseling is namelijk een belangrijke kostenbepalende factor (Apelqvist 1995). Andere wondbedekkers, die langer kunnen blijven zitten zijn daarom een aantrekkelijk alternatief.

35

Gaasverbanden in droge of bevochtigde vorm (NaCl gazen, saline gauzes) worden beschouwd als standaard behandeling (Apelqvist 1996).

40

Hydrogels en hydrofibers

Inleiding: Hydrogels bestaan grotendeels uit water, gebonden met een bindmiddel. Hydrogels creëren een vochtig wondklimaat ook bij wonden die geen wondvocht produceren, maar beschikken daarnaast toch nog over enige absorptiecapaciteit voor exsudaat binnen de gel. Het vochtig wondklimaat bevordert de wondgenezing. Hydrofibers zijn bedoeld om in droge vorm aan te brengen in of op een wond. Na contact met wondvocht vloeit het product tot een gel. Een hydrofiber kan ook worden bevochtigd met water of fysiologisch zout voor het aanbrengen. Met hydrogels en hydrofibers kan een vochtig wondklimaat worden gecreëerd, zonder de negatieve effecten van een occlusief verband (Hilton 2004, Apelqvist 1996). Er zijn ook varianten met antibacteriële eigenschappen zoals fusidine hydrogel en hydrofiber met zilver (Aquacel Ag). Bij gebruik van vocht-inbrengende producten zoals hydrogels dienen de wondranden beschermd te worden tegen maceratie door vocht.

50

55

Conclusies:

Niveau 2	Hydrogels zijn effectief en eenvoudiger in het gebruik dan frequente verbandwisseling met vochtige (NaCl) gazen. B Jensen 1998, B Smith 2004
Niveau 3	Hydrofibers (Aquacel) zijn ook effectief (de studies zijn echter uitgevoerd bij een kleiner aantal patiënten). Piagessi 2001, C Brunner 2000

Aanbevelingen:

- 5
- o Hydrogels en hydrofibers zijn geschikt voor gebruik bij diabetische ulcera.
 - o Hydrogels zijn geschikt voor droge wonden, hydrofibers voor exsudatieve wonden.

Alginaten

10

Inleiding: Alginaten zijn droge vezels, gemaakt van zeewier, die na contact met wondvocht vervloeien tot een gel. De alginaten zijn sterk absorberend, werken hemostatisch, en kunnen toegepast worden in diepe wonden en holten. Het materiaal is (na bevochtigen) makkelijk te verwijderen. In droge vorm kunnen resten achterblijven die lastig te verwijderen zijn en mogelijk een bron voor infectie kunnen zijn. Daartegenover staat dat alginaten in een vochtig milieu, evenals hydrofibers overigens, een gel vormen waarin bacteriën gebonden en geïmmobiliseerd worden (Walker 2003).

15

Wetenschappelijke onderbouwing:

20

Er zijn geen studies waaruit blijkt dat alginaten beter of slechter zijn dan andere producten (Majid 2000, Bale 2001, Lalau 2002).

25

De expert opinie is dat alginaten veilig gebruikt kunnen worden bij diabetische ulcera (Hilton 2004, Jeffcoate 2004). Vanwege hun sterk absorberende eigenschappen zijn alginaten met name geschikt voor sterk exsudatieve wonden (Jeffcoate 2004). Sommige auteurs menen dat alginaten ook bij geïnfecteerde ulcera veilig kunnen worden gebruikt, onder voorwaarde dat het verband frequent wordt verwisseld en dat alle resten goed worden verwijderd (Hilton 2004).

25

Niveau 3	Alginaten blijken niet beter of slechter te zijn dan andere wondbedekkers A2 Lalau 2002, C Bale 2001,
----------	--

Aanbevelingen:

- 30
- o Alginaten kunnen gebruikt worden voor diabetische ulcera, met name bij sterk exsudatieve wonden.

30

Hydrocolloïden

35

Inleiding: Hydrocolloïden zijn zelfklevend, flexibel en daarom te modelleren naar de vorm van de voet, ze zijn vochtabsorberend, dampdoorlatend maar occlusief voor vocht, vormen een vochtig (gel) wondklimaat, kunnen voor langere tijd blijven zitten (afhankelijk van de hoeveelheid wondvocht) en de dikkere vormen kunnen tevens de huid beschermen tegen druk. Hydrocolloïden kunnen dus ook, evenals schuimverbanden, preventief worden gebruikt als bescherming tegen druk op bedreigde plaatsen. Schuimverbanden hebben dan echter de voorkeur, omdat hydrocolloïden de huid meer verweken.

40

Hydrocolloïden hydrateren de wond, voorkomen korstvorming, en creëren een vochtig wondmilieu waarin genezingsprocessen zoals de afbraak van debris door leukocyten en macrofagen (autolytisch debridement) en epithelialisatie sneller verlopen. In zijn algemeenheid geldt ook bij diabetische voet ulcera dat het creëren van een vochtig wondmilieu de genezing bespoedigt (bij gelijktijdige controle van wondinfectie), maar dit kan ook worden bereikt met niet-occlusieve producten zoals hydrogels, hydrofibers, alginaten (zodanig bevochtigd) en vochtige gazen.

45

Hydrocolloïden kunnen worden toegepast bij verschillende typen wonden, en in verschillende fasen van genezing, lopend van het necrotisch stadium tot aan de epithelialisatie fase. Hydrocolloïden

worden frequent toegepast bij chronische ulcera en het gebruik ervan wordt ook bij de diabetische voet gepropageerd (Fisken 1996).

5 Er zijn echter ook negatieve aspecten. Het afsluiten van een defect met een occlusief verband is riskant. Dat geldt met name voor diepe wonden en holtes, wonden met veel necrose, wonden die veel wondvocht produceren, en bij geïnfecteerde wonden. Het (gecontamineerd) wondvocht moet ongehinderd kunnen afvloeien. Occlusie is bij dit soort wonden onwenselijk en kan er toe leiden dat pus zich ophoopt onder het verband en zich een weg baant naar diepere delen. Langdurige occlusie met een hydrocolloid selecteert anaërobe flora uit, ook dat is ongewenst los van de onaangename geur die dit veroorzaakt. Verder kan de omgevende huid gemacereerd raken door wondvocht en/of kleeflagen.

Bij gebruik van een hydrocolloid moet de dikte van het verband en de frequentie van verbandwisseling worden afgestemd op de hoeveelheid wondvocht om ophoping van vocht en maceratie van wondranden te voorkomen.

15 Wondranden kunnen worden beschermd tegen de inwerking van vocht of adhesiva met barrière crèmes of films.

Niveau 3	Er is een gecontroleerde studie die niet aantoont dat hydrocolloïden beter zijn dan andere wondbedekkers voor diabetische ulcera. B Apelqvist 1990
----------	---

20

Na afweging van voor- en nadelen lijken hydrocolloïden geschikt in de preventieve sfeer (bescherming, preventie van drukulcera / decubitus) en voor oppervlakkige, niet-ondermijnde wonden, zonder tekenen van wondinfectie (Hilton 2004). Bij diepe defecten, met name bij aanwezigheid van veel necrotisch weefsel in de wond of bij ondermijnde wondranden, en bij wonden die veel exsudaat produceren, zijn occlusieve verbanden ongewenst.

25

Aanbevelingen:

- o Hydrocolloïden kunnen - mits men attent is op de mogelijk negatieve effecten van occlusie - worden gebruikt bij oppervlakkige, niet-ondermijnde ulcera, zonder tekenen van wondinfectie.

30

Semipermeabele folie of film

35

Inleiding: Met de term film of folie wordt bedoeld dunne, transparante semipermeabele polyurethaan folies, meestal voorzien van een kleeflaag (Opsite, Tegaderm, etc.). Folies kunnen worden gebruikt als wondbedekker bij oppervlakkige wonden (schaafwonden, oppervlakkige huiddefecten zoals blaarbodems, donorplaatsen van splitskins, etc.). Daarnaast kunnen ze worden gebruikt als fixatiemethode voor andere wondproducten, bijvoorbeeld een gel of een zalf of crème met actieve bestanddelen. Door een kleeffolie te gebruiken kan een wond dun verbonden wonden, zodanig dat het verband geen extra druk veroorzaakt, bijvoorbeeld op een voetzool. Uiteraard kan dat alleen indien er geen bezwaar bestaat tegen occlusief verbinden.

40

Wetenschappelijke onderbouwing:

45

er is weinig onderzoek gedaan naar het gebruik van folies bij diabetische voet ulcera. Er is een kleine, niet conclusieve studie waarbij een folie wordt vergeleken met NaCl gazen (Blackman 1994).

Overige overwegingen:

50

Folies zijn occlusief dus er gelden dezelfde beperkingen zoals genoemd bij hydrocolloïden. Daarnaast hebben folies geen absorberende laag. Ze zijn daarom hooguit geschikt bij oppervlakkige, weinig exsudatieve wonden, bijvoorbeeld oppervlakkige drukulcera bij patiënten met diabetes (Jeffcoate 2004).

Aanbeveling:

- o Folies kunnen alleen worden gebruikt (als primair verband of als secundair fixerend verband) bij oppervlakkige, weinig exsudatieve wonden, waarbij occlusief verbinden geen bezwaar is.

5

Schuimverbanden

10 *Inleiding:* Schuimverbanden kunnen eveneens worden gebruikt bij diabetische voet ulcera. Vrijwel alle producten bestaan uit een poreus polyurethaan schuim voorzien van een occlusieve folie-toplaag. Ze zijn flexibel, zacht, leverbaar in diverse maten en uitvoeringen, met of zonder kleeflaag, en soms in aangepaste vormen voor bepaalde locaties zoals hiel of stuit. Afhankelijk van de dikte en eigenschappen van het materiaal kunnen ze, net als hydrocolloïden, de huid beschermen tegen druk, en hebben ze een zekere absorptiecapaciteit voor exsudaat. Verweking van de hoornlaag en maceratie van wondranden treedt bij een schuimverband minder snel op dan bij de tot een gel vervloeiende hydrocolloïden. Irritatie door de kleeflaag kan wel voorkomen. Bij droge wonden kunnen schuimverbanden vastkleven bij verbandwisseling. Inmiddels zijn er ook schuimverbanden geïmpregneerd met zilver (Avance). Een andere eigenschap die genoemd wordt bij schuimverbanden is thermische isolatie, voorkomen van afkoelen van de wond, maar onduidelijk is of dat werkelijk een belangrijke eigenschap is.

20

Wetenschappelijke onderbouwing:

Er zijn enkele kleine studies verricht waarbij schuimverbanden worden vergeleken met alginaten en met hydrogel (Majid 2000, Lohman 2004, Clever 1996)

25

Niveau 3	Schuimverbanden zijn niet beter of slechter dan de andere producten. Er is niet bekend of schuimverbanden geschikt zijn voor geïnfecteerde wonden. C Lohman 2004, B Clever 1996,
----------	--

Aanbevelingen:

- o Schuimverbanden kunnen worden gebruikt bij oppervlakkige ulcera zonder tekenen van wondinfectie.
- o Schuimverbanden kunnen tevens worden gebruikt ter bescherming tegen druk.

30

Topicale agentia

35 *Uitgangsvraag 3: Hebben topicale agentia een plaats in de wondbehandeling van een diabetisch ulcus?*

Antiseptica

40 *Inleiding:* Antiseptische producten zoals povidon jodium zalfgazen (Betadine, Inadine, Braunol), of cadexomeer jodium zalf en pasta (Iodosorb) kunnen worden toegepast bij diabetische voet ulcera. Andere middelen in deze categorie zijn vetgazen geïmpregneerd met chloorhexidine 0.5% (Bactigras), fusidine 2% (Fucidin Intertulle), of gewone gazen gedrenkt in EUSOL (Edinburg University solution of lime), EUSOL-paraffine, chloorhexidine 0.1-1%, azijnzuur 0.25-2% of nitrofurazon 0.2% (Furacine oplossing). Verder zijn er enkele zalven en crèmes voor gebruik in wonden zoals zilversulfadiazine (Flammazine), zilvernitraat pasta, fusidine crème en gel, nitrofurazon 0.2% zalf (Furacine zalf), mupirocinezalf (Bactroban), en metronidazol gel.

45

50 Iodosorb is een sterk absorberend product bedoeld voor exsudatieve en diepere wonden (cavity wounds), betadinegazen zijn geschikter voor oppervlakkige wonden (Hilton 2004). Bij allergie voor jodium kunnen chloorhexine of fusidine gazen gebruikt worden. Bij sterk gecontamineerde wonden kan (naar analogie van het beleid bij decubitus ulcera) EUSOL worden toegepast, of gazen gedrenkt in chloorhexidine of furacine oplossing. De meeste antiseptica hebben een dosisafhankelijk toxisch effect op granulatieweefsel, maar er zijn geen aanwijzingen uit klinisch onderzoek dat antiseptica - mits op de juiste wijze toegepast - schadelijk zijn. Met juist gebruik wordt bedoeld dat deze middelen worden ingezet bij wonden waarbij het bestrijden van wondinfectie een hogere prioriteit heeft dan het

55

stimuleren van granulatieweefsel. In schone wonden behoren antiseptica niet te worden gebruikt (Brem 2004, Hilton 2004, Jeffcoate 2004).

- 5 Antiseptica hebben met name een plaats bij wonden die met *Pseudomonas* zijn geïnfecteerd. *Pseudomonas* kan moeilijk te bestrijden zijn. Resistentie tegen antibiotica komt vaak voor, soms zijn alleen bepaalde intraveneuze middelen nog effectief. Indien antibiotica gebruik niet wenselijk is, kan men met lokale antiseptische oplossingen proberen de hoeveelheid *Pseudomonas* te verminderen. Naast azijnzuur oplossing zijn ook andere lokale producten effectief tegen *Pseudomonas* zoals EUSOL, Prontosan, Microcyn, Iodosorb, Flammazine, zilver-verbanden en honing. Betadine jodium is
10 waarschijnlijk ook effectief maar daar is weinig literatuur over te vinden. Chloorhexidine en furacine-oplossing zijn weinig effectief tegen *Pseudomonas*.

Wetenschappelijke onderbouwing:

- 15 Bewijs voor de effectiviteit van antiseptica in de vorm van gerandomiseerde studies ontbreekt. Er is wel een studie over Iodosorb bij 35 patiënten, waarbij geen verschil in klinische effectiviteit werd gevonden tussen Iodosorb en standaard behandeling (NaCl gazen), maar wel een verschil in kosten, samenhangend met de minder frequente verbandwisselingen bij gebruik van Iodosorb (Apelqvist 1996).

Niveau 3	Er is geen verschil in klinische effectiviteit tussen Iodosorb en standaard behandeling (NaCl gazen) B Apelqvist 1996
----------	--

20

Zilververbanden

- 25 Zilverionen zijn breed werkzaam tegen bacteriën en zilver wordt al sinds decennia toegepast als antiseptisch middel voor gebruik in wonden, in de vorm van flammazine zalf (zilverulfadiazine) en zilvernitraat als toevoeging aan zalven en als oplossing. In tegenstelling tot andere antiseptica is zilver in de gehanteerde concentraties niet toxisch voor het weefsel. Zilver is recent 'herontdekt' en wordt nu in allerlei varianten toegevoegd aan wondbedekkers. Voorbeelden zijn Acticoat (laagjes microkristallijn zilver waaruit een hoge concentratie zilverionen vrijkomt na contact met wondvocht), Actisorb Silver
30 220 (combinatie met geurneutraliserende koolstof), en Aquacel Ag (hydrofiber, absorberend verband, geïmpregneerd met zilver). Acticoat is zeer dun en kan bij oppervlakkige wonden gebruikt worden, Aquacel Ag is een hydrofiber die in holtes kan worden toegepast, in droge vorm bij exsudatieve wonden en eventueel bevochtigd (met water, niet met NaCl) bij droge wonden. Ook Actisorb kan bij
35 exsudatieve wonden worden toegepast. Bij het gebruik van zilververbanden moet men zich realiseren dat de prijs vele malen hoger is dan van de bekende andere antiseptica, terwijl nog niet aangetoond is dat ze effectiever zijn.

Wetenschappelijke onderbouwing:

- 40 Er zijn nog geen RCT's verricht waarin het effect van zilverbevattende wondbedekkers bij diabetische voet ulcera is onderzocht. Op grond van de producteigenschappen zijn zilververbanden geschikt voor de diabetische voet (Brem 2004, Hilton 2004).

Niveau 4	Zilververbanden zijn geschikt voor de diabetische voet. D Brem 2004, D Hilton 2004
----------	---

Aanbevelingen:

- 45 o Bij geïnfecteerde wonden, en aanvullend op standaard behandelingen zoals necrotomie en systemische antibiotica, is er zeker een plaats voor producten die de hoeveelheid bacteriën in een wond verminderen c.q. de wond beschermen tegen nieuwe infecties.
- o In schone wonden behoren antiseptica niet te worden gebruikt.
- 50 o zilververbanden zijn pas recent in allerlei vormen geïntroduceerd op de markt. Mogelijk zijn sommige varianten geschikt voor gebruik bij diabetische ulcera, nader klinisch onderzoek moet worden afgewacht.

Groefactoren

Uitgangsvraag 4: Hebben groeifactoren een gunstig effect op de genezing van diabetische voetulcera?

5

Inleiding: Groeifactoren zijn cytokinen, geproduceerd door cellen, die een groeibevorderend effect hebben op andere cellen in de directe nabijheid. Inmiddels zijn er vele groeifactoren bekend die een rol spelen in wondgenezing. Met name groeifactoren die angiogenese of de proliferatie van fibroblasten stimuleren zijn in het kader van het bespoedigen van wondgenezing interessant. Voorbeelden zijn VEGF (vascular endothelial cell growth factor), een veelbelovende angiogenese bevorderende groeifactor die mogelijk bij ischemische wonden kan worden toegepast, en PDGF (platelet derived growth factor), dat al direct na een verwonding vrijkomt uit bloedplaatjes en zowel endotheelcellen als fibroblasten stimuleert. Het wondgenezingsproces is een complex gereguleerd geheel, waarbij meerdere groeifactoren tegelijk actief zijn, precies op het juiste moment, en op de juiste plek in het wondbed. De gedachte dat dit kan worden beïnvloed door er van buitenaf 1 groeifactor op aan te brengen is aantrekkelijk, maar misschien te simpel. Temeer omdat groeifactoren eiwitten zijn die in het proteolytische milieu van chronische wonden niet lang overleven. De enige groeifactor die op dit moment geregistreerd is in Nederland is PDGF. De indicaties zijn diabetische ulcera, kleiner dan 5 cm², vrij van necrose (na debridement), geen kritieke ischemie, geen blootliggend bot of pezen.

20

Wetenschappelijke onderbouwing:

PDGF (humaan recombinant PDGF-BB) is onderzocht in gecontroleerde studies uitgevoerd bij grote aantallen patiënten met als uitkomst dat het effectief is (1 dd 100 µg/g beclapermin bij full-thickness ulcera geeft circa 15% meer genezen ulcera na 20 weken behandeling) (Majid 2000, Bennett 2003, Steed 1995, Wieman 1998, Smiell 1999).

25

Omdat PDGF duur is (circa 345 euro per 15 g), moet de grootte van het effect worden afgewogen tegen de kosten. In sommige maar niet alle Europese landen (afhankelijk van de lokale organisatie van de zorg) is gebruik van PDGF uiteindelijk toch kosteneffectief (volgens rekenmodel studies) door besparing op secundaire medische kosten en vermindering van het aantal amputaties (Ghatnekar 2001, Sibbald 2003). De andere groeifactoren zijn onvoldoende onderzocht om een uitspraak te doen over de effectiviteit (Majid 2000, Bennett 2003).

30

Niveau 1	De behandeling van diabetische ulcera met PDGF (humaan recombinant PDGF-BB) is effectief (circa 15% meer ulcera genezen na 20 weken behandeling). A2 Steed 1995, A1 Smiell 1999
Niveau ?	Toepassing van PDGF kan kosten-effectief zijn. Ghatnekar 2001, Sibbald 2003

35

Overige overwegingen:

Regranex kan worden toegepast bij inerte ulcera die onvoldoende reageren op standaard behandeling. De prijs is echter fors en de resultaten uit 'post-marketing experience' zijn niet zo groot als aanvankelijk werd verwacht (Jeffcoate 2004).

40

Aanbevelingen:

- o Behandeling met beclapermin 100 µg is te overwegen bij full-thickness ulcera met adequate bloedvoorziening, die niet genezen ondanks optimale behandeling.
- o Gezien de beperkte indicatiestelling is het toepassingsgebied van PDGF beperkt.
- o De effectiviteit van PDGF (rond de 15% verschil in de setting van gecontroleerde studies, na 20 weken behandeling), moet worden afgewogen tegen de hoge kosten van de behandeling.

45

Gekweekte huid en huidtransplantaten

50

Uitgangsvraag 5: Is er plaats voor gebruik van huidtransplantaten of gekweekte huidpreparaten bij de behandeling van een diabetisch voetulcus?

Inleiding: Huidtransplantatie is een reguliere methode om (grotere) defecten sneller te sluiten en kan ook een trigger zijn voor genezing in chronische ulcera. De kans op succes is echter afhankelijk van de kwaliteit van het wondbed, een goed granulerende wondbodem is nodig voor het aanslaan van een transplantaat. Bij chronische ulcera zoals het diabetische ulcus is het bereiken van dat stadium een groter probleem dan de epithelialisatie fase. Dit probleem hindert uiteraard ook de toepasbaarheid van de verschillende varianten van gekweekte huid die de laatste jaren worden uitgetest als wondbedekker bij chronische ulcera. De meeste van de huidige preparaten bevatten gekweekte donor keratinocyten, afkomstig uit voorhuid, op een drager van collageen of ander materiaal, al dan niet voorzien van gekweekte fibroblasten. Er zijn maar enkele producten op de markt die geschikt en bestudeerd zijn voor het gebruik bij de behandeling van diabetische ulcera. Apligraf® (Graftskin) bestaat uit een matrix van rundercollageen type I waarin humane allogene fibroblasten gezaaid zijn en waarop een laag humane allogene keratinocyten is aangebracht, zodat uiteindelijk in vitro een levende huid ontstaat (Veves 2001, Curran 2002). Dermagraft® bestaat uit een absorbeerbare polyglactine (Vicryl®) matrix met gekweekte voorhuidfibroblasten (Marston 2003, Gentskow 1996).

15

Wetenschappelijke onderbouwing:

In een studie waarbij Apligraf® wekelijks werd aangebracht gedurende maximaal 4 weken genas 56% van de diabetische ulcera in de Apligraf® groep (n=112) versus 38% in de controle groep (n=96) (Veves 2001). Volledige wondgenezing werd ook significant eerder bereikt in de Apligraf® groep dan in de controlegroep, die behandeld werd met gazen gedrenkt in fysiologisch zout (mediaan 65 versus 90 dagen).

20

Dermagraft 1 x per week gedurende 8 weken is volgens publicaties effectief (Marston 2003, Gentskow 1996, Redekop 2003). De studies die zijn uitgevoerd tonen significante verschillen maar worden bekritiseerd omdat er veel uitvallers waren (meer dan een derde). Kritische reviewers spreken daarom eerder van veelbelovend dan van effectief (Majid 2000).

25

Niveau 3	Apligraf® bevordert de genezingsgraad van diabetische ulcera (56% vs 38%). Volledige genezing van het ulcus wordt met Apligraf in minder tijd bereikt. A2 Veves 2001
	Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over effectiviteit van Dermagraft.

Overige overwegingen:

Nadelen van gekweekte huid zijn de hoge prijs van de grafts, de logistieke problemen (niet overal beschikbaar), zorgen over transmissie van infecties en over de gebruikte kweekmedia en toevoegingen daaraan. Daarnaast slaan allogene (lichaamsvreemde) huidequivalenten zoals Apligraf en Dermagraft niet permanent aan maar worden na enkele weken afgestoten (Philips 2002). Er kan wel een stimulerend effect uitgaan van herhaalde applicatie van allogene gekweekte huidequivalenten. De interactie tussen wondbed en vitale keratinocyten en/of fibroblasten, c.q. dermale matrix componenten, kan een trigger zijn voor slecht genezende wonden. Voor- en nadelen afwegend kan deze ontwikkeling vooralsnog niet anders worden beschouwd dan als 'veelbelovend' (Jeffcoate 2004, Edmonds 2000, Loots 2005).

35

Alternatieven zijn autografts zoals splitskin (mesh) grafts (Puttirutvong 2004) of full-thickness punchgrafts. In een aantal landen wordt autologe gekweekte huid commercieel aangeboden (Moustafa 2004, Lobmann 2003). Uit een biopt (ovaal) van circa 1.5 cm², afgenomen van het bovenbeen, kan in 3-4 weken een autoloog transplantaat van circa 10 x 10 cm worden gekweekt.

40

Aanbevelingen:

- o Conventionele autologe (split-skin) huidtransplantatie kan genezing van granulerende defecten versnellen.
- o Gekweekte allogene huidequivalenten (op dit moment niet op de markt in Nederland) slaan niet blijvend aan, kunnen mogelijk inerte diabetische ulcera stimuleren. Meer onderzoek naar (kosten)effectiviteit is nodig voordat de plaats bij de behandeling bepaald kan worden.

50

Extracellulaire matrix componenten

Uitgangsvraag 6: Kunnen extracellulaire matrixcomponenten een rol spelen bij de behandeling van diabetische voetulcera?

5

Inleiding: ECM componenten zoals collageen en hyaluronzuur zijn op beperkte schaal uitgetoetst bij verschillende typen chronische wonden. De hypothese is dat van het aanbieden van deze componenten of afbraakproducten ervan een trigger uitgaat, waardoor met name de proliferatie van fibroblasten en endotheelcellen wordt gestimuleerd. Een ander ECM derivaat, collageen-cellulose (Promogran) remt metalloproteinasen (MMP's), en wordt verondersteld effectief te zijn in chronische ulcera zoals veneuze ulcera en diabetische ulcera waarbij in het wondmilieu een overmaat aan metalloproteinasen aanwezig is.

10

15

Promogran (collageen - cellulose) is vergeleken met NaCl gazen bij diabetische ulcera. Hierbij was sprake van een gunstige trend in het voordeel van Promogran zonder dat significantie werd bereikt (veves 2002). Hyaluronzuur (Hyaff) gaf een opmerkelijk hoog genezingspercentage (75% in 20 weken), maar in een kleine, niet-gecontroleerde studie (Vazquez 2003).

20

Sommige auteurs menen dat Promogran en hyaluronzuur de vorming van granulatieweefsel kan bevorderen en kunnen worden toegepast bij inerte, niet geïnfecteerde ulcera die onvoldoende reageren op conventionele therapie (Edmonds 2000). Maar wegens gebrek aan studies bestaat hierover geen consensus.

Niveau 3	Het nut van extracellulaire matrix componenten bij de behandeling van diabetische ulcera is niet aangetoond.
	A2 Veves 2002, C Vazquez 2003

25

VAC-therapie

Uitgangsvraag 7: Kan Vacuum Assisted Closure leiden tot een versnelde wondgenezing bij een diabetisch voetulcus?

30

Inleiding: VAC (Vacuum assisted closure)apparatuur wordt vaak ingezet bij moeilijke wonden die niet reageren op standaard therapie. De wonden worden bedekt met een polyurethaan schuim, luchtdicht afgesloten met een adhesieve folie. Via een geperforeerde slang in het schuim wordt een vacuüm aangebracht. Onder invloed van de negatieve druk worden de wonden ondieper, meestal ook roder, en exsudaat wordt afgevoerd. Op consensusbijeenkomsten over het gebruik van VAC therapie bij diabetische ulcera zijn een aantal criteria geformuleerd voor het gebruik. VAC therapie komt in aanmerking bij inerte ulcera, die onder conventionele therapie stagneren in genezing, m.n. ulcera waarbij geen goede granulerende wondbodem wordt gevormd. VAC therapie is occlusief, hetgeen betekent dat het bij geïnfecteerde of sterk exsudatieve ulcera averechts kan uitpakken. Verder moet men bedacht zijn op decubitus veroorzaakt door de slang. VAC therapie wordt niet geadviseerd bij ischemische ulcera.

35

40

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is geen voldoende bewijs voor de effectiviteit van vacuümtherapie als conservatieve behandeling bij diabetische ulcera (Evans 2004). De studies die zijn uitgevoerd zijn te klein en de gekozen eindpunten (afname van de diepte en het volume van de wond) zijn niet de juiste (Majid 2000, Evans 2004)

45

	Er zijn onvoldoende gegevens over de effectiviteit van VAC therapie bij de conservatieve behandeling van diabetische ulcera
--	---

50

Overige overwegingen:

In sommige gevallen, waarbij andere therapie faalt, kan vacuüm therapietoch zinvol zijn (Eginton 2003, Sibbald 2003). Op basis van ervaringen van experts bestaat de indruk dat VAC therapie nuttig kan zijn bij de conservatieve behandeling van inerte diabetische ulcera.

- 5 In een recent onderzoek, na het systematische literatuuronderzoek van de werkgroep gepubliceerd, is het gebruik van VAC therapie postoperatief na (partiële) voetamputaties nagegaan (Armstrong 2005). In een randomised controlled trial bij 162 diabetes patiënten met voetulcera blijkt dat de inzet van VAC therapie na een partiële amputatie tot een groter percentage genezen wonden leidt binnen 16 weken (56% genezing in de behandelde groep vs 39% in de controle groep, $p=0.040$). Met name de snelheid
10 waarmee in de wond granulatieweefsel ontstaat wordt bevorderd door VAC therapie.

Aanbevelingen:

- 15 o VAC therapie kan gebruikt worden bij de behandeling van inerte diabetische ulcera, waarbij andere therapie faalt.
o Daarnaast is VAC therapie zinvol bij de behandeling van postoperatieve wonden met name in de fase waarin de vorming van granulatieweefsel moet worden bevorderd.

20

Referenties

- Apelqvist J, Larsson J, Stenstrom A. Topical treatment of necrotic foot ulcers in diabetic patients: a comparative trial of Duoderm and MeZinc. *Br J Dermatol* 1990;123:787-92.
- 25 - Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G, Larsson J. Topical treatment of diabetic foot ulcers: an economic analysis of treatment alternatives and strategies. *Diabet Med* 1995;12:123-8.
- Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G. Cavity foot ulcers in diabetic patients: a comparative study of cadexomer iodine ointment and standard treatment. An economic analysis alongside a clinical trial. *Dermatol Venereol* 1996;76:77-83.
- 30 - Armstrong DG, Lavery LA (Diabetic Foot Study Consortium). Negative pressure wound therapy after partial foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1704-10.
- Bale S, Baker N, Crook H, Rayman A, Rayman G, Harding KG. Exploring the use of an alignate dressing for diabetic foot ulcers. *J Wound Care* 2001;10:81-4.
- Bennett SP, Griffiths GD, Schor AM, Leese GP, Schor SL. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers. *Br J Surg* 2003;90:133-46.
- 35 - Blackman JD, Senseng D, Quinn L, Mazzone T. Clinical evaluation of a semipermeable polymeric membrane dressing for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diab Care* 1994;17:322-44.
- Bradley M, Cullum N, Nelson EA, et al. Systematic reviews of wound care management: (2) Dressings and topical agents used in the healing of chronic wounds. *Health Technol Assess* 1999;3 (17 Pt 2).
- 40 - Brem HB, Sheehan P, Boulton AJ. Protocol for treatment of diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 2004;187:1S-10S.
- Brunner U, Eberlein T. Experiences with hydrofibres in the moist treatment of chronic wounds, in particular of diabetic foot. *Vasa* 2000;29:253-7.
- 45 - Clever H, Dreyer M. Comparing two wound dressings for the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. In: 5th European Conference on Advances in Wound Management, 1996.
- Courtney M. The use of larval therapy in wound management in the UK. *J Wound Care* 1999;8:177-9.
- Curran MP, Plosker GL. Bilayered bioengineered skin substitute (Apligraf): a review of its use in the treatment of venous leg ulcer and diabetic foot ulcers. *BioDrugs* 2002;16:439-55.
- 50 - Edmonds M, Bates M, Doxford M, Gough A, Foster A. New treatments in ulcer healing and wound infection. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:S51-4.
- Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg* 2003;17:645-9.
- 55 - Evans D, Land L. Topical negative pressure for treating chronic wounds. The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Falabella AF, Carson P, Eaglstein WH, Falanga V. The safety and efficacy of a proteolytic ointment in the treatment of chronic ulcers of the lower extremity *J Am Acad Dermatol* 1998;39:737-40.
- 60

- Fisker RA, Digby M. Which dressing for diabetic foot ulcers? *Pract Diab Int* 1996;13:107-109.
- Gentskow GD, Iwasaki SD, Hershon KS, et al. Use of Dermagraft, a cultured human epidermis, to treat diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1996;19:350-4.
- 5 - Ghatnekar O, Persson U, Willis M, Odegaard K. Cost effectiveness of Becaplermin in the treatment of diabetic foot ulcers in four European countries. *Pharmacoeconomics* 2001;19:767-78.
- Higgins KR, Ashry HR. Wound dressings and topical agents. *The Diabetic Foot* 1995;12:31-40.
- Hilton JR, Williams DT, Beuker B, Miller R, Harding KG. Wound dressings in diabetic foot disease. *Clinical Infectious Diseases* 2004;39:S100-3.
- 10 - Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:S78-89.
- Jensen JL, Seeley J, Gillin B. Diabetic foot ulcerations. A controlled, randomized comparison of two moist wound healing protocols: Carrasyn hydrogel wound dressing and wet-to-moist saline gauze. *Adv Wound Care* 1998;11:S1-4.
- 15 - Jonkman MF, Hoeksma EA, Nieuwenhuis P. Accelerated epithelialization under a highly vapor-permeable wound dressing is associated with increased precipitation of fibrin(ogen) and fibronectin. *J Invest Dermatol* 1990;94:477-84.
- Lalau JD, Bresson R, Charpentier P, et al. Efficacy and tolerance of calcium alginate versus vaseline gauze dressings in the treatment of diabetic foot lesions. *Diabetes Metab* 2002;28:223-9.
- 20 - Lobmann R, Pittasch D, Muhlen I, Lehnert H. Autologous human keratinocytes cultured on membranes composed of benzyl ester of hyaluronic acid for grafting of nonhealing diabetic foot lesions: a pilot study. *J Diabetes Complications* 2003;17:199-204.
- Lohman M, Thomsen JK, Edmonds ME, Harding KG, Apfelqvist J, Gottrup F. Safety and performance of a new non-adhesive foam dressing for the treatment of diabetic foot ulcers. *J Wound Care* 2004;13:118-20.
- 25 - Loots MAM, Mekkes JR. Diabetische ulcera: nieuwe ontwikkelingen op het gebied van wondbehandeling. *Ned Tijdschr Dermato Venereologie* 2005;15:294-7.
- Majid M, Cullum O, O'Meara S, Sheldon T. Systematic review of wound care management (4) diabetic foot ulceration. *Health Tech Ass* 2000;4:111-53.
- 30 - Margolis DJ, Kantor J, Jesse BA. Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. *Diabetes Care* 1999;22:692-5.
- Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R. The efficacy and safety of Dermagraft in improving healing of chronic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2003;26:1701-5.
- Moustafa M, Simpson C, Glover M, Dawson RA, Tesfaye S, Creagh FM, et. al. A new autologous keratinocyte dressing treatment for non-healing diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabet Med* 2004;21:786-9.
- 35 - Nasmyth-Miller D, Farrar R. A phase III, randomized, stratified, double-blind, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of collagenase 1.2 U/g ointment vs. placebo in the debridement of venous leg ulcers. *Clinical Study Report*, 2004.
- Ovington LG. Dressings and adjunctive therapies: AHCPD guidelines revisited. *Ostomy/Wound Management*. 1999;45:S94-106.
- 40 - Philips TJ, Manzoor J, Rojas A, et al. The longevity of a bilayered skin substitute after application to venous leg ulcers. *Arch Dermatol* 2002;138:1079-81.
- Piagessi A, Bacetti F, Rizzo L, Romanelli M, Navalesi R, Benzi L. Sodium carboxyl-cellulose dressings in the management of deep ulcerations of diabetic foot. *Diabet Med* 2001;18:320-4.
- 45 - Piagessi A, Schipani E, Campi F, et al. Single-stage surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabet Med* 1998;15:412-7.
- Puttirutvong P. Meshed skin grafts versus split thickness skin grafts in diabetic ulcer coverage. *J Med Assoc Thai* 2004;87:66-72.
- 50 - Redekop WK, McDonnell J, Verboom P, Lovas K, Kalo Z. The cost effectiveness of Apligraf treatment of diabetic foot ulcers. *Pharmacoeconomics* 2003;21:1171-83.
- Saap LJ, Falanga V. Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regeneration* 2002;10:354-9
- Sibbald RG, Torrance G, Hux M, Attard C, Milkovich N. Cost-effectiveness of Becaplermin for nonhealing neuropathic diabetic foot ulcers. *Ostomy/Wound Management* 2003;49:76-84.
- 55 - Sibbald RG, Mahoney J. A consensus report on the use of vacuum-assisted closure in chronic, difficult-to-heal wounds. *Ostomy/Wound Management* 2003;49:52-66.
- Smiell JM, Wieman J, Steed DL, Perry BH, Sampson AR, Schwab BH. Efficacy and safety of becaplermin in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. *Wound Rep Reg* 1999;7:335-46.

- Smith J. Debridement of diabetic foot ulcers. The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chicester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Steed DL, Donhoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. *J Am Coll Surg* 1996;183:61-4.
- 5 - Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Vasc Surg* 1995;21:71-8.
- Vazquez JR, Short B, Findlow AH, Nixon BP, Boulton AJ, Armstrong DG. Outcomes of hyaluronan therapy in diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59:123-7.
- 10 - Veves A, Falanga V, Armstrong DG et al. Graftskin, a human skin equivalent is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers. For the Apligraf diabetic foot ulcer study group. *Diabetes Care* 2001;24:290-5.
- Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg* 2002;137:822-7.
- 15 - Walker M, Hobot JA, Newman GR, Bowler PG. Scanning electron microscopic examination of bacterial immobilisation in carboxymethyl cellulose (AQUACEL) and alginate dressings. *Biomaterials* 2003;24:883-90.
- Wieman TJ. Clinical efficacy of Becaplermin rhPDGF-BB gel. *Am J Surg* 1998;176:S74-9.
- 20 - Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelialisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962;193:293-4.

E. EVIDENCE TABELLEN

EVIDENCE TABELLEN BIJ HOOFDSTUK PREVENTIE EN EDUCATIE

PICO: Effectiviteit van patiënteneducatie ter preventie van voetulcera en amputaties bij patiënten met diabetes mellitus

1. Intensieve patiënteneducatie vergeleken met beperkte educatie

Study ID	Setting en patiënten	Interventie	Resultaten
Barth 1991 Mate van bewijskracht: A2	<u>Studie setting:</u> Polikliniek, tweede lijnszorg in Australië <u>Patiënten:</u> 70 patiënten met type 2 diabetes mellitus. I 38, C 32 <u>Follow-up:</u> 6 maanden	<u>Interventie groep:</u> Methode: vier wekelijkse patiënteducatie groepsessies van 1,5-2,5 uur (totaal 9 uur) Inhoud: 1. educatie over voetzorg, 2. demonstratie and oefenen van voetzorg procedures <u>Controle groep:</u> Methode: 14 uur groepsessies patiënt educatie waarin 1 uur lezing en discussie door medisch specialist Inhoud: standaard diabetes educatie, 1 uur voetzorg en schoeisel	voet problemen waar behandeling nodig was: na 1 maand: + (p<0.006) na 6 maanden: 0 (p=0.216) voetzorg kennis: + (p<0.001) voetzorg uitvoering: + (p=0.012)
Malone 1989 Mate van bewijskracht: B	<u>Studie setting:</u> Polikliniek voet- en vasculaire chirurgie in de USA <u>Patiënten:</u> 227 patiënten met diabetes mellitus (type?) gerandomiseerd; 203 geïncludeerd: I 103, C 100 <u>Follow-up:</u> I 12 maanden, C 8 maanden	<u>Interventie groep:</u> Methode: 1. één uur groepspatiënteducatie met dia's door voetchirurg en patiëntinstructies, 2. routine patiënteducatie Inhoud: 1. dia's van geïnfecteerde voeten en geamputeerde ledematen, simpele instructies over voetzorg, 2. routine diabetes educatie <u>Controle groep:</u> Methode: routine patiënteducatie Inhoud: routine diabeteseducatie	Ulcus incidentie: + (I: 8 vs C: 26, p<=0.005) infectie incidentie: 0 (I: 2 vs C: 2) aantal amputaties: + (I: 7 vs C: 21, p<0.025)
Kruger 1992 Mate van bewijskracht: B	<u>Studie setting:</u> Polikliniek, tweede lijnszorg in de USA <u>Patiënten:</u> 50 patiënten met diabetes (type?) I 23, C 27 <u>Follow-up:</u> 6 maanden	<u>Interventie groep:</u> Methode: 1 week patiënteneducatie over diabetes: 1. 'hands-on' voetzorg onderwijs, 2. patiënteducatie kit (voetzorg benodigdheden en spiegel), 3. instructie video, 4. dagelijks voet checklist Inhoud: 1. voeten wassen, voetinspectie, demonstratie van eeltverzorging en nagelverzorging, identificatie van potentiële voet problemen, evaluatie van voetzorg, 2. voetzorg educatie, 3. stimuleren van dagelijkse voet inspectie. <u>Controle groep:</u> Methode: 1 week patiënten educatie over diabeteszorg waarin gebruikelijke educatie over voetzorg: 1. instructie video, 2. dagelijks voet checklist. Inhoud: 1. educatie over voetzorg, 2. stimuleren van dagelijkse voet inspectie	Conditie voeten: 0 (NS) Voetzorg kennis: - (I: 9.1->10.0 vs C: 8.66->9.86, p=0.02) dagelijkse voeten inspectie: 0 (I: 52.5-> 66.7 vs C: 34.8-> 66.7) dagelijks voeten wassen: + (I: 82.6-> 86.7 vs C: 74.1-> 73.3) verzorging eelt: 0 (I: 4.3-> 26.7 vs C: 3.7-> 26.7) regelmatige nagelverzorging: + (I: 34.8-> 80.0 vs C: 66.7-> 66.7) verbetering nagels knippen: 0 (I: 30.4-> 80.0 vs C: 66.7-> 86.7)
Rönnemaa 1997 Hämäläinen 1998 Mate van bewijskracht: B	<u>Studie setting:</u> Polikliniek in Finland <u>Patiënten:</u> 530 patiënten met diabetes mellitus (type?): I 267, C 263 <u>Follow-up metingen:</u> 1 en 7 jaar	<u>Interventie groep:</u> Methode: 1. 45 minuten individuele patiënteducatie 2. Zonodig consulten op voetsprekuren van 30-60 minuten Inhoud: 1. educatie over schoeisel, dagelijkse hygiëne, teennagelknippen, gebruik van crèmes, voorkomen van hoog risico situaties and voet gymnastiek, 2. preventieve voetzorg zoals debridement van callus, zooltjes, behandeling van ingroeïende teennagels <u>Controle groep:</u> methode: papieren instructies	<u>follow-up 7 jaar:</u> aantal amputaties: 0 (I: 1.0 vs C: 0, p=0.499) ulcus prevalentie: 0 (I: 0.6% vs C: 0.6%, p=1.0) <u>follow-up 1 jaar:</u> % callus calcaneus: 0 (I: 18.5-> 12.0 vs C: 16.8-> 15.5, p=0.14) % callus overige plaatsen: + (I: 54.5-> 39.5 vs C: 51.3-> 48.2, p<0.009) voetzorg kennis: + (I: 26.7-> 32.1 vs C: 26.1-> 29.2,

		inhoud: voetzorg	p=0.004) voetzorg gedrag: + (I: 5.4-> 7.0 vs C: 5.3-> 6.0, p<0.001) <u>follow-up 7 jaar:</u> kennis: 0 callus: 0
--	--	------------------	--

2. Educatie over voetzorg dat onderdeel uitmaakt van algemene diabetes educatie vergeleken met reguliere diabeteszorg

Study ID	Setting en patiënten	Interventie	Resultaten
Bloomgarden 1987 Mate van bewijskracht: B	<u>Studie setting:</u> Eerste lijn, diabetes kliniek in de USA <u>Patiënten:</u> 749 insuline behandelde patiënten met diabetes (type?) gerandomiseerd, 345 geïncludeerd: I 165, C 180 <u>Follow-up:</u> I 1.6 jaar, C 1.5 jaar	<u>Interventie groep:</u> Methode: 9 groep patiënteducatie sessies door verpleegkundige en diëtist met film, kaartspellen en individuele instructie Inhoud: 1. één groepssessie met educatie over voetzorg en hygiëne, overige sessies over inzicht in diabetes, voeding, gewichtsreductie, insuline toediening, noodgevallen, risico factoren voor vaatlijden, 2. individuele dieet instructie <u>Controle groep:</u> Gebruikelijke zorg	Ulcera of amputaties: Bij patiënten zonder ulcera op baseline: ulcus of amputatie:0 (I: 2/83 vs C: 2/63) Bij patiënten met callus, nagelproblemen of schimmel infectie op baseline:0 (I: 2/37 vs C: 3/63) Bij patiënten met een ulcus of amputatie op baseline:0 (I: 6/7 vs C: 11/13) Callus, nagelproblemen of schimmel infectie: Bij patiënten zonder ulcera op baseline: ulcer or amputation at final evaluation:0 (I: 31/83 vs C: 28/63) Bij patiënten met callus, nagelproblemen of schimmel infectie op baseline:0 (I: 24/37 vs C: 46/63) Bij patiënten met een ulcus of amputatie op baseline:0 (I: 1/7 vs C: 1/13) Gedrag: 0 (p=0.1)

3. Educatie over de diabetische voet als onderdeel van algemene diabeteseducatie voor zowel patiënten als behandelaars educatie die onderdeel uitmaakt van een complexe interventie

Study ID	Setting en patiënten	Interventie	Resultaten
Litzelman 1993 Mate van bewijskracht: B	<u>Studie setting:</u> Eerste lijn, academische 'general medicine clinic' in de USA <u>Patiënten:</u> 484 patiënten met type 2 diabetes mellitus gerandomiseerd, 393 geïncludeerd: I 191, C 205 <u>Follow-up:</u> I en C: 11.8 maanden	<u>Interventie groep:</u> Methode: <i>patiënt deel:</i> 1. één groep (1-4 patiënten) educatie sessie door verpleegkundige, dia's, audiotape, folder and briefkaarten, 2. contract over gedrag, 3. telefonische reminder na 2 weken, 4. reminder met briefkaart na 1 en 3 maanden. <i>behandelaarsdeel:</i> 1. opvallende folder op patiënt dossier, 2. informatie stroomdiagram in patiënt dossier. Inhoud: <i>patiënt deel:</i> educatie over voetzorg gedrag en schoeisel. <i>behandelaarsdeel:</i> 1. folder die behandelaar eraan herinnert om de patiënt de schoenen uit te laten trekken, voetonderzoek te dienen om voetzorg educatie te geven, 2. Stroomdiagram met patiënt specifieke risico factoren en voetzorg richtlijnen	ernstige voet laesies*: + (OR:0.41 95%CI:0.16-1.00) alle voetlaesies: 0 (OR:0.65 95%CI:0.36-1.17) aantal amputaties: ? (I:1 vs C:4) droge huid: + (OR:0.62 95%CI:0.39-0.98) ingegroeide teennagels: + (OR:0.59 95%CI:0.39-0.92) schimmelnagels: 0 (OR:0.70 95%CI:0.46-1.07) schimmelinfectie huid: 0 (OR:0.58 95%CI:0.30-1.12) huidafwijking tussen tenen: 0 (OR:0.63 95%CI:0.34-1.15)

		voor voetonderzoek , diagnostische work-up, behandeling en verwijs indicaties. Controle groep: Gebruikelijke zorg	gedragsscores: + (I:1.90±0.42 vs C:2.12±0.49, p=0.0001)
--	--	---	--

*Ernstige voetlaesie: 'tenminste kleine niet ulcererende laesies met klinische aanwijzingen voor genezing of een blaar'.

4. Patiënteneducatie aangepast aan de individuele behoeften van de patiënten

Study ID	Setting and patiënten	Interventie	Resultaten
Mazzuca 1986 Mate van bewijskracht: B	<u>Studie setting:</u> Eerste lijn, academische 'general medicine clinic' in de USA <u>Patiënten:</u> 532 patiënten met diabetes mellitus (type?): I 263, C 269 <u>Follow-up:</u> 11.8-14.3 maanden	<u>Interventie groep:</u> Methode: 1. vaststellen van educatie behoefte volgens protocol, 2. patiënt groepseducatie in modules door verpleegkundigen en diëtisten m.b.v. lezingen, discussie en/of audio-visuele middelen, demonstratie, herhalings- demonstratie, feedback, doelen stellen, en contract over te behalen doelen, 3. Ondersteuning door telefonisch contact 2 and 6 weken na instructie. Inhoud: afhankelijk van individuele behoefte: diabetes algemeen, acute complicaties, medicatie, antihypertensieve medicatie, dieet en activiteit, voetzorg and testen van urine. <u>Controle groep:</u> Gebruikelijke zorg	kennis over voetzorg: 0
Rettig 1986 Mate van bewijskracht: B	<u>Studie setting:</u> Thuisituatie <u>Patiënten:</u> 471 patiënten met diabetes mellitus (type?): I 228, C 243 <u>Follow-up:</u> 6 maanden	<u>Interventie groep:</u> Methode: <=12 patiënteducatie sessies thuis, door verpleegkundigen Inhoud: ter beoordeling van verpleegkundige, aangepast aan de behoeften van de patiënt gemeten met behulp van 100 korte antwoord en ja/nee vragen <u>Controle groep:</u> Gebruikelijke zorg	aanblik voeten: 0 (I: 70.2±0.7 vs C: 68.8±0.7, NS) kennis voetzorg: + (I: 62.2±1.7 vs C: 53.1±1.8, p=0.001) uitvoering handelingen m.b.t. voetzorg: 0 (I: 71.8±2.0 vs C: 68.9±1.8, NS)
Corbett 2003 Mate van bewijskracht: A2	<u>Studie setting:</u> Thuisituatie <u>Patiënten:</u> 40 patiënten met type 2 diabetes mellitus: I 20, C 20 <u>Follow-up:</u> 6 weken	<u>Interventie groep:</u> 10-20 minuten geïndividualiseerde patiënteducatie door research verpleegkundige: mondlinge en papieren instructies aangepast aan individuele risicofactoren, kennis en zelfredzaamheid Inhoud: risicofactoren, wassen en drogen van voeten, nagelverzorging, schoeisel, crèmes. Indien nodig: demonstratie van nagels knippen en gesprek over alternatieven bij voetzorgproblemen <u>Controle groep:</u> Gebruikelijke zorg	kennis voetzorg: + (I:4.9->6.1 vs C:4.6->5.2, p<0.03) uitvoering voetzorg: + (I:4.3->5.6 vs C:4.1- >4.3, p<0.007) zelfvertrouwen: 0 (I:33.2->36.1 vs C:33->36, ns)

PICO: Effectiviteit van zorginterventies ter preventie van voetulcera en amputaties bij patiënten met diabetes mellitus

Study ID	Setting en patiënten	Interventie	Resultaten
Plank 2003 Mate van bewijskracht: A2	<u>Studie setting:</u> Polikliniek, 'diabetic foot clinic' Oostenrijk <u>Patiënten:</u> 91 patiënten met diabetes mellitus na herstel voetulcus. I 47, C 44 <u>Follow-up:</u> 1 jaar	<u>Interventie groep:</u> Methode: minimaal 1x/maand gratis podotherapeutische zorg Inhoud: 1. educatie, 2. podotherapie <u>Controle groep:</u> Methode: lijst van podotherapeuten beschikbaar, geen vergoeding Inhoud: gebruikelijke zorg	ulcus incidentie: 0 (I: 18 vs C: 25, hazard ratio 0.60 (95%CI 0.32-1.08) aantal amputaties: 0 (I: 2 vs C 1)
McCabe 1998 Mate van bewijskracht: B	<u>Studie setting:</u> Diabetes kliniek in Engeland <u>Patiënten:</u> 2001 patiënten met diabetes mellitus (type?) gerandomiseerd; I: 1001 waarvan 128 ivm hoog risico in interventie, C 1000 <u>Follow-up:</u> 2 jaar	<u>Interventie groep:</u> Methode: wekelijks diabetische voet kliniek Inhoud: 1. podotherapie en voet hygiëne, 2. advies dagelijks voetinspectie, wassen, voetzorg en schoeisel, 3. zn aangepaste schoenen <u>Controle groep:</u> Methode/inhoud: gebruikelijke zorg	ulcus incidentie: 0 (I: 24 vs C: 35, ns) aantal amputaties: + (I: 7 vs C: 23, p<0.04)
McMurray 2002 Mate van bewijskracht: A2	<u>Studie setting:</u> Tweede lijnszorg, dialyse afdeling <u>Patiënten:</u> 83 patiënten met type 1 of type 2 diabetes mellitus I: 45, C 38 <u>Follow-up:</u> 1 jaar	<u>Interventie groep:</u> Methode: 1. iedere 3 tot 4 weken individuele educatie door diabetes zorgmanager, 2. regelmatig voetonderzoek en aandacht voor voetzorg door diabetes zorgmanager Inhoud: 1. zelfzorg educatie conform ADA richtlijnen, 2. coaching, 3. voetverzorging, 4. schoeisel <u>Controle groep:</u> Methode/inhoud: gebruikelijke zorg	zelfzorg t.a.v. voeten: + (p<0.001) dragen goede schoenen: + (p<0.001) voetinspectie door patiënten: + (p=0.036) voet risico score: + (p<0.02) aantal amputaties: + (I:0 vs C:5, p<0.05)
Donohoe 2000 Mate van bewijskracht: A2	<u>Studie setting:</u> Eerstelijnszorg in Engeland <u>Patiënten:</u> 1939 patiënten met diabetes mellitus type 1 en 2 I 981, C 958 <u>Follow-up:</u> 6 maanden	<u>Interventie groep:</u> Methode: 1. educatie huisartsen, verpleegkundigen en podotherapeuten, 2. richtlijnen verwijzing podotherapie en voeten kliniek, 3. voetzorg folders voor patiënten, 4. consultaties door lid voetzorgteam Inhoud: 1. herkennen, onderzoek en beleid bij 'hoog risicovoeten' <u>Controle groep:</u> Methode: 1. gebruikelijke zorg, 2. praktijk consultatie met alternatief onderwijspakket Inhoud: 1.- 2. onderwijspakket over nefropathie	attitude t.a.v. voetzorg: + (I vs C, p= 0.01) kennis over voetzorg: 0 (p=0.54)

EVIDENCE TABELLEN BIJ HOOFDSTUK BIOMECHANISCHE FACTOREN

Evidence tabel bij vraag 1A.

PICO: Zijn plantaire voetdrukmetingen met een platform of meetinlegzolen (I) betrouwbaar (C) om overmatige druk (O) vast te stellen bij patiënten met diabetes mellitus (P)?

1 ^e Auteur jaar	Design	Onderzoekspopulatie	Metingen	Uitkomstmaten + resultaten	Opmerkingen
Veves 1990, Diabetic Medicine	Repeated measures	<u>Patiënten:</u> n=10: DM (4x type 1, 6x type 2), neuropathie, hoge dynamische plantaire druk (≥ 98 N/cm ²). <u>Uitvallers:</u> Niet vermeld.	<u>Systeem:</u> Dynamische optische pedobarograaf. <u>Conditie:</u> Blootvoets. <u>Vergelijkingen:</u> Baseline, na 3 en 6 maanden. Voorvoet, MTP1 en MTP5.	<u>Plantaire piekdruk (kg/cm²):</u> Geen significante verschillen binnen de patiënten tussen baseline, 3 en 6 maanden later.	Geringe power: 10 patiënten gemeten.
Cavanagh 1998	Repeated measures	<u>Patiënten:</u> n=39: 13x DM met neuropathie, gematched op leeftijd, geslacht en gewicht/lengte ratio met 13x DM zonder neuropathie en 13x geen DM. Diabeten ook gematched op diabetesduur. <u>Uitvallers:</u> Niet vermeld.	<u>Systeem:</u> 'micro-EMED system'. <u>Conditie:</u> In 'Oxford' type schoen en hardloopschoen. Controle loopsnelheid. Per schoentype 5 loopessies resulterend in 50 'mid-gait' stappen voor elke meetconditie. <u>Vergelijkingen:</u> 3 sub-groepen onderling. 'Step-to-step variation'. Hiel, MTP1, MTP2, MTP3-5 en hallux.	<u>Variabiliteit plantaire piekdruk (CV):</u> 3 sub-groepen: geen significante verschillen. <i>Intra-individueel: significante verschillen tussen regio's. Variabiliteit MTP1 is grootst (0.14-0.15), hallux (0.09-0.15) volgt daarna en hiel kleinst (0.06).</i>	
Ahroni 1998	Repeated measures	<u>Patiënten:</u> n=51: DM, geen actueel voetulcus, mannen. <u>Uitvallers:</u> Transtibiale amputatie 1x, hallux amputatie 1x, en ontbrekende data 2x, onbetrouwbare calibratiewaarden 6x.	<u>Systeem:</u> 'F-scan' meetinlegzolen. <u>Conditie:</u> In 1 paar schoenen van patiënt. Per meting werden waarden van 4 stappen gemiddeld. <u>Vergelijkingen:</u> Bij baseline en 'op een andere dag' (gemiddeld na 22 dagen). <i>Plantaire hoogste druk, ergens binnen een regio gemeten: gehele voetzool, hiel, metatarsaalkopjes en hallux.</i> Plantaire hoogste druk, in gebied van 2x2 cellen, tijdens: hiel, metatarsaalkopjes en hallux.	<u>Variabiliteit plantaire hoogste druk, ergens binnen een regio gemeten, tijdens één stap (CV):</u> Range 0.116-0.182 (redelijk-goed). <u>Reproduceerbaarheid plantaire hoogste druk, ergens binnen een regio gemeten, tijdens één stap (ICC):</u> Range 0.493-0.736 (redelijk-goed); gehele voetzolen 0.52 en 0.53, hielen 0.49 en 0.65, metatarsaalkopjes 0.72 en halluces 0.61 en 0.74. <u>Variabiliteit hoogste druk, in gebied van 2x2 cellen, tijdens één stap (CV):</u> Range 0.150-0.240; halluces en linker hiel >0.20 (onacceptabel groot). <u>Reproduceerbaarheid hoogste druk, in gebied van 2x2 cellen, tijdens één stap (ICC):</u> Range 0.493- 0.832; metatarsaalkopjes 0.75 en rechter hallux 0.83 (excellent), hiel 0.49 en 0.62 en linker hallux 0.69 (redelijk-goed).	
Albert 1994	Repeated measures	<u>Patiënten:</u> n=8, DM, neuropathie, voetulcus in voorgeschiedenis of voetdeformiteit met callus en/of abnormale verdeling voetdruk, hyperpronatie voet. <u>Uitvallers:</u> Niet vermeld.	<u>Systeem:</u> 'F-scan' meet-inlegzolen. <u>Conditie:</u> In schoeisel van patiënt, met en zonder therapeutische inlegzool. <u>Vergelijkingen:</u> 3x gemeten met 1 maand interval. Mediale deel hiel en MTP1.	<u>Variabiliteit plantaire piekdruk (CV):</u> Onder MTP1, zonder inlegzool, linker voet: Baseline 0.03, 1 maand 0.03, 2 maanden 0.04. <u>Reproduceerbaarheid plantaire piekdruk:</u> Geen significante verschillen tussen baseline, 1 en 2 maanden later. ANOVA: geen significante trend in de tijd. <u>Reproduceerbaarheid totale contactoppervlakte:</u> ANOVA: geen significante trend in de tijd.	Geringe power: 8 patiënten gemeten.

Lord 1994	Repeated measures	<u>Patiënten:</u> n=5: 4x diabetische neuropathie, 1x onbekende oorzaak neuropathie. <u>Uitvallers:</u> Bij vergelijking 2 ^e en 3 ^e meting: uitval van cellen van 1 inlegzool.	<u>Systeem:</u> Prototype 'F-scan' meetinlegzolen. <u>Conditie:</u> In orthopedisch maatschoeisel. <u>Vergelijkingen:</u> Herhaling meting na 3 minuten dragen van schoenen plus aan einde meetsessie (<25 minuten).	<u>Plantaire kracht (N):</u> 1 ^e meting versus na 3 minuten: geen significant verschil (p>0.05). 1 ^e meting 764 N, einde meetsessie 631 N (p<0.05).	Exclusie: onacceptabel kleine power.
-----------	-------------------	---	--	---	--------------------------------------

Evidence tabel bij vraag 1B.

PICO: Kan met behulp van plantaire voetdrukmetingen met een elektronisch platform of meetinlegzolen (I) vastgesteld worden (C) welke patiënten met diabetes mellitus (P) een hoog risico hebben op het ontwikkelen van een plantair ulcus (O)?

1 ^e Auteur, jaar	Design	Onderzoekspopulatie	Meet-systeem	Uitkomstmaten	Resultaten	Mate van bewijskracht
Caselli 2002	Prospectief cohortonderzoek	<u>Patiënten:</u> DM zonder neuropathie (n=20), met milde (n=66), matige (n=95) of ernstige neuropathie (n=57). <u>Follow-up:</u> 30 maanden. <u>Uitvallers:</u> 3% overleden: 10% van groep met ulcera en 3% van groep zonder ulcera.	'F-scan' platform.	<u>Indextest:</u> Aanwezigheid piekdruk voorvoet-achtervoet ratio >2. <u>Referentietest:</u> Aanwezigheid plantair ulcus ontwikkeld tijdens follow-up.	Multivariate logistische regressie (analyse per ulcus): OR 1.8; 95% CI 1.1-3.2; p=0.03. Sensitiviteit 46%, specificiteit 76%, voorspellende waarde positieve test 31%, likelihood ratio positieve test 192%, likelihood ratio negatieve test 71%.	A2
Pham 2000	Prospectief cohortonderzoek	Idem als Caselli 2002.	'F-scan' platform.	<u>Indextest:</u> Aanwezigheid piekdruk ≥ 59 N/cm ² . <u>Referentietest:</u> Aanwezigheid plantair ulcus ontwikkeld tijdens follow-up.	Multivariate logistische regressie (analyse per ulcus): OR 1.8; 95% CI 1.0-3.0; p=0.03. Sensitiviteit 59%, specificiteit 69%, voorspellende waarde positieve test 31%, likelihood ratio positieve test 28%, likelihood ratio negatieve test 59%.	A2
Armstrong 1998, J Foot Ankle Surg	Patiënt-controle onderzoek	<u>Patiënten:</u> Cases: DM, bestaand of recent genezen neuropathisch plantair ulcus met 'weightbearing' oorzaak (n=70, na exclusie van 6 ulcera met 'nonweightbearing' oorzaken). <u>Controls:</u> DM, geen plantair ulcus in voorgeschiedenis (n=149). <u>Follow-up:</u> N.v.t. <u>Uitvallers:</u> Geen.	'EMED' platform.	<u>Indextest:</u> Aanwezigheid piekdruk ≥ 70 N/cm ² <u>Referentietest:</u> Actuele of recente aanwezigheid plantair ulcus.	Sensitiviteit 70%, specificiteit 65%.	B Geringe bewijskracht: geen follow-up.
Lavery 2003	Prospectief cohortonderzoek	<u>Patiënten:</u> n=niet vermeld: DM, gemis aan protectieve sensibiteit (selectie vanuit 1666 patiënten met DM). <u>Follow-up:</u> 24 maanden. <u>Uitvallers:</u> Niet vermeld.	'EMED' platform.	<u>Indextest:</u> Aanwezigheid piekdruk >88 N/cm ² . <u>Referentietest:</u> Aanwezigheid plantair ulcus ontwikkeld tijdens follow-up.	Incidentie ulcus: 17% bij piekdruk >88 N/cm ² , 10% bij ≤ 88 N/cm ² ; p=0.0001; OR 2.0; 95% CI 1.4-2.9. Sensitiviteit 64%, specificiteit 46%, voorspellende waarde positieve test 17%, voorspellende waarde negatieve test 90%.	B
Murray 1996	Prospectief cohortonderzoek	<u>Patiënten:</u> n=63: DM, neuropathie. <u>Follow-up:</u> 15 maanden.	Dynamische optische	<u>Indextest:</u> Aanwezigheid piekdruk ≥ 98 N/cm ²	Incidentie ulcus: 1.6% van 248 voetregio's bij piekdruk ≥ 98 N/cm ² , 0.3% van 886 regio's bij <98 N/cm ² (p=0.04; RR	A2

	zoek	<u>Uitvallers:</u> Geen.	pedobarograaf.	<u>Referentietest:</u> Aanwezigheid plantair ulcus ontwikkeld tijdens follow-up	4.7; 95% CI 1.2-18.9). Sensitiviteit 57%, specificiteit 78%, prevalentie (prior kans) 0.6%, voorspellende waarde positieve test 2%, voorspellende waarde negatieve test 100%, likelihoodratio positieve test 260%, likelihoodratio negatieve test 55%.	
Veves 1992, Diabetologia	Cohortonderzoek	<u>Patiënten:</u> n=86: DM, zonder neuropathie. n=58: DM, met neuropathie. <u>Follow-up:</u> 30 maanden. <u>Uitvallers:</u> 11 overleden, 1 traumatische amputatie, 4 verhuisd. Van resterende 135 kwam 64% op follow-up. Hiervan hadden 67% neuropathie en 33% geen neuropathie.	Dynamische optische pedobarograaf.	<u>Indextest:</u> Aanwezigheid piekdruk >121 N/cm2. <u>Referentietest:</u> Aanwezigheid plantair ulcus ontwikkeld tijdens follow-up.	<u>Zonder neuropathie:</u> Sensitiviteit 100%, specificiteit 61%, prevalentie (prior kans) 17%, voorspellende waarde positieve test 35%, voorspellende waarde negatieve test 100%, likelihoodratio positieve test 256%, likelihoodratio negatieve test 0%. <u>Met neuropathie:</u> Sensitiviteit 100%, specificiteit 61%, prevalentie (prior kans) 24%, voorspellende waarde positieve test 45%, voorspellende waarde negatieve test 100%, likelihoodratio positieve test 256%, likelihoodratio negatieve test 0%.	A2
Stacpoole-Shea 1999	Cross-sectioneel	<u>Patiënten:</u> n=39: DM, neuropathie, plantair ulcus voorvoet. <u>Follow-up:</u> N.v.t. <u>Uitvallers:</u> Niet vermeld.	'Pedar' meetinlegzolen.	<u>Indextest:</u> Mathematisch model met 5 parameters: piekdruk (N/cm2) van MTP1 en MTP2-5, druk-tijd integraal (N/cm2*s) van gehele voetzool, MTP1 en MTP2-5. <u>Referentietest:</u> Aanwezigheid actueel plantair voetulcus in specifieke voorvoet regio.	Met ulcus versus zonder ulcus: significante verschillen bij de 5 drukparameters (p<0.05). Het model kon bij 73% van de gevallen ulcus localisatie juist identificeren. Sensitiviteit en specificiteit identificatie ulcuslocalisatie: MTP1 90% en 71%, MTP2-5 85% en 87%, hallux 83% en 69%. Het model kon aanwezigheid hallux ulcus niet identificeren. Het model gaat er vanuit dat als ulcus onder MTP1 of MTP2-5 onwaarschijnlijk is, dat hallux dan enige andere keuze is.	B Geringe bewijskracht: geen follow-up.
Armstrong 1998, J Bone Joint Surg	Patiëntcontrole onderzoek					- Exclusie van analyse: geen afkappunt toegepast
Ctercteko 1981	Patiëntcontrole onderzoek					- Exclusie van analyse: geen afkappunt toegepast

Evidence tabel bij vraag 2.2A en 2.2B

PICO: Leidt de behandeling van een voetulcus bij patiënten met diabetes mellitus (P) met een total contact cast (I) vaker en sneller tot wondgenezing (O) in vergelijking met een cast walker of therapeutisch schoeisel (C)?, en

PICO: Treden er bij de behandeling van een voetulcus bij patiënten met diabetes mellitus (P) met een total contact cast (I) vaker specifieke nadelige bijwerkingen op (O) in vergelijking met een cast walker of therapeutisch schoeisel (C)?

1 ^e Auteur Jaar	Design	Setting en patiënten	Interventie (en controle)	Uitkomstmaten + resultaten	Mate van bewijs kracht	Opmerkingen
Spencer 2004	Systematische review RCT's	1 RCT over TCC (Mueller 1989): is door werkgroep separaat bestudeerd.			-	
O'Meara 2000					-	
Kalten- thaler 1998					-	
Piaggese 2003	RCT	<u>Setting:</u> 'Foot Clinic' van de 'Section of Diabetes' van de 'University Hospital' van Pisa, Italië. <u>Patiënten:</u> n=20: DM type 1 of 2, voetulcus lopend van oppervlakkig tot diep tot op een pees, fascia of gewrichtskapsel, dat niet doorloopt tot op bot of in het gewricht. Exclusie: ischemie, infectie. <u>Follow-up:</u> Analyse ulcusweefsel na 20 dagen TCC versus analyse direct. <u>Uitvallers:</u> Geen uitvallers vermeld.	<u>Interventie:</u> 20 dagen TCC (fiberglas); daarna chirurgische excisie ulcus, hechten wondranden (n=10). <u>Controle:</u> Direct chirurgische excisie en hechten (n=10).	<u>Aanwezigheid en ernst van verschillende histologische kenmerken van ulcusweefsel:</u> Geen TCC: ontstekings-elementen en matrix veranderingen. Meer hyperkeratose, fibrose, ontsteking, cellulair en bacterieel debris (p<0,05). TCC: verschuiving naar reparatiebeeld met nieuwgevormde capillairen en fibroblasten. Meer huidadnexen, capillairen en granulatiweefsel bij TCC groep (p<0,01).	-	Exclusie: geen adequate controlegroep, design lijkt op soort cohortstudie, histologische uitkomstmaat.
Armstrong 2001	RCT	<u>Setting:</u> Niet vermeld. <u>Patiënten:</u> n=75: DM, plantair voetulcus: oppervlakkig (niet uitbreidend naar pees, kapsel of bot), neuropathisch. Exclusie: ischemie, infectie. <u>Follow-up:</u> 12 weken. <u>Uitvallers:</u> TCC: 4x discomfort, 2x niet gekomen op afspraken. 'Cast walker': 3x discomfort, 2x niet gekomen op afspraken. 'half-shoe': 1x instabiliteit.	<u>Interventie:</u> TCC (n=25). <u>Controle A:</u> Afnembare 'cast walker' (n=25). <u>Controle B:</u> 'Half-shoe' (n=25).	<u>Volledige wondgenezing:</u> Kans op gebeurtenis bij TCC 0.90, bij cast walker 0.65: ARR 0.25, NNT 4, RR 1.38, RRR 0.38. Kans op gebeurtenis bij TCC 0.90, bij half-shoe 0.58: ARR 0.32, NNT 3.13, RR 1.55, RRR 0.55. <u>Tijd tot aan wondgenezing (in dagen):</u> TCC 34 vs. half-shoe 61 (p=0.005). TCC 34 vs. cast walker 50 (p=0.07). <u>Nadelige bijwerking:</u> Geen valincidenten of hulpmiddel-gerelateerde ulcera, wel uitvallers met hulpmiddel-gerelateerde redenen: discomfort TCC 21% vs. half-shoe 0% (p=0.031), TCC vs. walker 15% (p=0.695), walker vs. half-shoe (0.086); instabiliteit bij half-shoe 4%. <u>Activiteitsniveau (aantal stappen per dag):</u> TCC 600 stappen/dag, half-shoe 1462 stappen/dag; p<0.04. Geen significant verschil tussen TCC en cast walker (768 stappen/dag; p=0.67) of tussen walker en half-shoe (p=0.15).	A2	Goede RCT, niet dubbelblind, en m.b.t. nadelige bijwerkingen niet duidelijk systematisch.

Caravaggi 2000	RCT	<p><u>Setting:</u> Niet vermeld.</p> <p><u>Patiënten:</u> n=50: DM, neuropathisch plantair ulcus. Exclusie: huidinfectie, osteomyelitis, ischemie, balansstoornis, ernstige visusstoornis, andere huidletsels aan voet of been, beenamputatie of dubbelzijdige plantaire ulcera.</p> <p><u>Follow-up:</u> 30 dagen.</p> <p><u>Uitvallers:</u> Geen uitvallers vermeld.</p>	<p><u>Interventie:</u> TCC (fiberglas) (n=26).</p> <p><u>Controle:</u> Verbandschoeisel met kunstmatige afwijking en inlegzool met uitsparing ter hoogte van ulcus (n=24).</p>	<p><u>Oppervlakte voetulcus:</u> Toename bij 2 patiënten met verbandschoeisel, bij niemand met TCC.</p> <p><u>Volledige wondgenezing:</u> Kans op gebeurtenis bij TCC 0.50, bij schoen 0.21 (p<0.032); ARR 0.29, NNT 3.45, RR 2.38, RRR 1.38.</p> <p><u>Trend snelheid reductie ulcusgrootte:</u> TCC: significant sneller (z= 3.529; p=0.0004).</p> <p><u>Nadelige bijwerking:</u> Geen.</p> <p><u>Mate van acceptatie interventie (visueel analoge schaal: 1-100):</u> Verbandschoen 91, TCC 88 (p>0.05).</p>	A2	Goede RCT, niet dubbelblind, en m.b.t. nadelige bijwerkingen niet duidelijk systematisch.
Mueller 1989	RCT	<p><u>Setting:</u> 'Diabetic Foot Center' en de afdeling fysiotherapie van de 'Washington University School of Medicine', in St. Louis, MO, USA.</p> <p><u>Patiënten:</u> n=40: DM, plantair ulcus, 39 patiënten met gemis protectieve sensibiliteit. Exclusie: infectiebeeld, osteomyelitis, gangreen.</p> <p><u>Follow-up:</u> 3 maanden? (onduidelijk).</p> <p><u>Uitvallers:</u> TCC: 1 patiënt; TCC te lastig bij dagelijkse activiteiten.</p> <p>Schoeisel: bij 26% van patiënten ontstond ernstige infectie van de voet, in 2 gevallen resulterend in voorvoetamputatie.</p>	<p><u>Interventie:</u> TCC (gips en fiberglas) (n=21).</p> <p><u>Controle:</u> Adequaat of aangepast schoeisel (zoals 'healing sandal' of semi-orthopedisch schoeisel) en NaCl gaas (n=19).</p>	<p><u>Volledige wondgenezing:</u> Kans op gebeurtenis bij TCC 0.90, bij schoen 0.32 (p<0.05); ARR 0.58, NNT 1.72, RR 2.81, RRR 1.81.</p> <p><u>Tijdsduur tot wondgenezing (in dagen):</u> TCC: 42 +/- 29 dagen (range: 8-91). Schoen: 65 +/- 29 dagen (range: 12-92).</p> <p><u>Nadelige bijwerking:</u> TCC: 1 patiënt vond TCC te lastig bij dagelijkse activiteiten. Gebruikelijk waren klachten over moeite bij lopen en slapen. Schimmelinfectie: 3 patiënten. Schoeisel: bij 26% van patiënten ernstige infectie van voet (minder dan bij TCC; p<0.05) in 2 gevallen resulterend in voorvoetamputatie</p>	A2	Goede RCT, niet dubbelblind, en m.b.t. nadelige bijwerkingen niet duidelijk systematisch.

Evidence tabel bij vraag 2.3A

PICO: Kan een specifieke soort schoen, met of zonder inlegzool, (I) het ontstaan van een ulcus voorkomen (O) bij patiënten met diabetes mellitus met verhoogd risico op het ontstaan van een voetulcus (P)?

1 ^e Auteur, jaar	Design	Setting en patiënten	Interventie (en controle)	Uitkomstmaten + resultaten	Mate van bewijskracht	Opmerkingen
Spencer 2004	Systematische review RCT's	<p>3 RCT's</p> <p>Uccioli 1995: Is door werkgroep separaat bestudeerd.</p> <p>Tyrell 1998 (ongepubliceerde data):</p> <p><u>Setting:</u> Ziekenhuispoli of diabetische voet centrum.</p> <p><u>Patiënten:</u> n=150: DM (6% type 1), 'high-risk' voeten.</p> <p><u>Follow-up:</u> 18 maanden.</p> <p><u>Uitvallers:</u> Polstering 19x, total-contact 13x.</p> <p>Colagiuri 1995: <u>Patiënten:</u> Betreft</p>	<p>Tyrell 1998: <u>Interventie:</u> Inlegzolen met plantaire polstering (9.6 mm schuim) (n=75).</p> <p><u>Controle:</u> Inlegzolen total-contact principe (n=75).</p>	<p>Tyrell 1998: <u>Aantal patiënten met nieuwe 'lesie' (eeltplek of ulcus):</u> Geen verschil (polstering n= 3/56, total-contact n=4/62; RR 0.83, 95% CI 0.29-3.55; OR 0.82, 95% CI 0.18-3.78).</p> <p><u>Aantal patiënten met recidief 'lesie':</u> Geen verschil (polstering n=3/56, total-contact n=2/62; RR 1.66, 95% CI 0.29-9.58; OR 1.68, 95% CI 0.28-10.04).</p>	-	Tyrell 1998: Lage interne validiteit: geen vermelding van 'intention to treat analyse', geen power berekening, geen onderscheid eeltplek en ulcus, gering aantal lesies.

Maciejewski 2004	Systematische review	<p>eeltplekken, geen ulcera.</p> <p>Edmonds 1986: Geen RCT: 'multifactor interventie studie'.</p> <p>Dargis 1999: Geen RCT: 'multifactor interventie studie'; cohortonderzoek.</p> <p>Uccioli 1995: RCT: is door werkgroep separaat bestudeerd.</p> <p>Chantelau 1990: Geen RCT: cohortonderzoek.</p> <p>Chantelau 1994: Geen RCT: cohortonderzoek.</p> <p>Woolridge 1994 en 1996: RCT.</p> <p>Setting: In California, Florida, New York.</p> <p>Patiënten: n=3428: DM, 59% voetulcus en 25% amputatie in voorgeschiedenis.</p> <p>Follow-up: 12 maanden.</p> <p>Uitvallers: 945 van 4373 ingestroomde patiënten.</p> <p>Reiber 2002: RCT: is door werkgroep separaat bestudeerd.</p> <p>Busch 2003: Geen RCT: 'analytische studie'.</p> <p>Spencer 2004: Systematische review: is door werkgroep separaat bestudeerd.</p> <p>Majid 1999: Systematische review.</p>	<p>Woolridge 1994 en 1996:</p> <p>Interventie: Vergoeding 80% kosten therapeutisch schoeisel (n=1711).</p> <p>Controle: Geen vergoeding (n=1717).</p> <p>Majid 1999: Niet vermeld.</p>	<p>Woolridge 1994 en 1996: <u>Aantal 'voetcomplicaties', inclusief amputaties gedurende follow-up:</u> Aantal recidief ulcera: niet vermeld. Amputatie: RR 1.42, 0.88-2.30.</p> <p>Busch 2003: <u>Aantal patiënten met recidief voetulcus:</u> Therapeutisch schoeisel (versus confectie): significante vermindering (RR 0.25, 95% CI 0.12-0.51).</p> <p><u>'Annual incidence' van ulcera per 100 personen:</u> Therapeutisch schoeisel 15.0, confectie 59.3.</p> <p>Majid 1999: Uitkomstmaten niet vermeld.</p>	-	<p>Woolridge 1994 en 1996: Aantal recidief ulcera niet vermeld. Lage interne validiteit: weinig patiënten schaften therapeutisch schoeisel aan; 32% bezat het al, slechts 71% in interventiegroep verkreeg het schoeisel en 23% liet voorschrift 1 jaar later herhalen. Na 3 jaar had 85% in de interventiegroep therapeutisch schoeisel, 61% vertelde het ook buitenshuis te dragen. Onvoldoende studie power voor analyse amputatie als uitkomst.</p> <p>Majid: Conclusie: geen behandelingsstrategie bezat voldoende bewijs om wijdverspreide toepassing te onderbouwen.</p>
O'Meara 2000	Systematische review RCT's	<p>3 RCT's:</p> <p>Colagiuri 1995: RCT</p> <p>Patiënten: n=20: DM. Betreft eeltplekken, geen ulcera.</p> <p>Uccioli 1995: RCT: is door werkgroep separaat bestudeerd.</p> <p>Ronnetmaa 1997: RCT.</p> <p>Setting: In Finland.</p> <p>Patiënten: n=530: DM.</p> <p>Follow-up: 12 maanden.</p> <p>Uitvallers: Niet vermeld.</p>	<p>Ronnetmaa 1997:</p> <p>Interventie: 'Podiatry' met onder andere aangemeten inlegzolen.</p> <p>Controle: Geschreven voetverzorgingsinstructies.</p>	<p>Ronnetmaa 1997: <u>Aantal voetulcera ontwikkeld tijdens follow-up:</u> Incidentie voetulcera was te laag om verschil te kunnen detecteren.</p>	-	
Kaltenthaler 1998	Systematische review RCT's	<p>1 RCT:</p> <p>Uccioli 1995: Is door werkgroep separaat bestudeerd.</p>			-	
Reiber 2002	RCT	<p>Setting: Selectie uit 21000 inwoners met DM in staat Washington, USA.</p> <p>Patiënten: n=400: DM, voetulcus of voetinfectie waarvoor antibiotica in voorgeschiedenis, geen amputatie van >1 teen, geen noodzaak voor orthopedisch maatschoeisel.</p> <p>Follow-up: 2 jaar.</p>	<p>Interventies: Semi-orthopedisch schoeisel met aangemeten inlegzolen (n=121). Idem, met geprefabriceerde inlegzolen (n=119).</p> <p>Controle:</p>	<p><u>Aantal voetulcera ontstaan tijdens follow-up:</u> Aangemeten inlegzolen 15% versus confectieschoeisel 17%: geen significant verschil (RR 0.88, 95% CI 0.51-1.52). Geprefabriceerde inlegzolen 14% versus confectieschoeisel 17%: geen significant verschil (RR 0.85, 95% CI 0.48-1.48).</p> <p>Ulcus episode (tijd van identificatie tot genezing</p>	A2	<p>Goede interne validiteit: power analyse van tevoren, informatie over follow-up en niet-gebruik van schoeisel, uniforme buitenzolen, belangrijke uitkomstmaten, intention-to-treat analyse. Beperving</p>

		<u>Uitvallers:</u> Aangemeten inlegzolen 17 (14%), geprefabriceerde inlegzolen 23 (19%), controlegroep 26 (16%). Redenen zijn beschreven.	Confectieschoeisel (n=160).	<u>ulcus:</u> Aangemeten inlegzolen versus confectieschoeisel: RR 0.86, 95% CI 0.45-1.63. Geprefabriceerde inlegzolen versus confectieschoeisel: RR 0.80 (95% CI 0.41-1.56).		studie: patiënten met matig risico op recidief voetulcus; bij baseline 58% verminderde sensibiliteit en bij einde studie 66%. Inlegzolen zonder drukontlastende elementen gericht op individuele risicoplekken op de voet.
Caravaggi 2000	RCT	<u>Setting:</u> Niet vermeld. <u>Patiënten:</u> n=50: DM, neuropathisch plantair ulcus. Exlusie: huidinfectie, osteomyelitis, ischemie, balansstoornis, ernstige visusstoornis, andere huidletsels aan voet of been, beenamputatie of dubbelzijdige plantaire ulcera. <u>Follow-up:</u> 30 dagen. <u>Uitvallers:</u> Geen uitvallers vermeld.	<u>Interventie:</u> TCC (fiberglas) (n=26). <u>Controle:</u> Verbandschoeisel met kunstmatige afwikkeling en inlegzool met uitsparing onder ulcus (n=24).	<u>Oppervlakte voetulcus:</u> Toename bij 2 patiënten met verbandschoeisel, bij niemand met TCC. <u>Volledige wondgenezing:</u> Kans op gebeurtenis bij TCC 0.50, bij schoen 0.21 (p<0.032): ARR 0.29, NNT 3.45, RR 2.38, RRR 1.38. <u>Trend snelheid reductie ulcusgrootte:</u> TCC: significant sneller (z= 3.529; p=0.0004). <u>Nadelige bijwerking:</u> Geen. <u>Mate van acceptatie interventie (visueel analoge schaal: 1-100):</u> Verbandschoen 91, TCC 88 (p>0.05).	A2	Goede RCT, niet dubbelblind.
Uccioli 1995	RCT	<u>Setting:</u> Twee 'teaching hospitals' in Rome en Milaan, Italië. <u>Patiënten:</u> n= 69: DM, voetulcus in voorgeschiedenis, hoog risico reulceratie, geen minor of major amputatie of major voetdeformiteiten, zoals bij Charcot voet. <u>Follow-up:</u> 12 maanden. <u>Uitvallers:</u> Niet vermeld.	<u>Interventie:</u> Semi-orthopedisch schoeisel met kunstmatige afwikkeling en individueel aangemeten inlegzolen (n=33). <u>Controle:</u> Confectieschoeisel (n=36).	<u>'Annual incidence' van recidief ulcera per 100 personen:</u> Semi-orthopedisch 27.7% van patiënten, confectie 58.3% (p=0.009; OR 0.26, 95% CI 0.2-1.5; RR 0.47, 95% CI 0.23-0.90; ARR 0.31; NNT 4, 95% CI 2-14). <u>Ulcus-vrije episode gedurende follow-up (in maanden):</u> Interventie 9.1 maanden, controle 3.7 maanden (p<0.02; 'weighted mean difference' 5.4 maanden, 95% CI 3.78-7.02).	B	Mogelijk bias door alternerende toewijzing, gemis aan informatie over uitvallers of eventuele verschillen in voetverzorg.

Evidence tabel bij vraag 2.3B

PICO: Kan een specifieke soort schoen, met of zonder inlegzool, (I) de wondgenezing bevorderen (O) bij patiënten met diabetes mellitus met een voetulcus (P)?

1 ^e Auteur, jaar	Design	Setting en patiënten	Interventie (en controle)	Uitkomstmaten + resultaten	Mate van bewijskracht	Opmerkingen
Spencer 2004	Systeematische review RCT's	1 RCT over schoeisel (Mueller 1989): is door werkgroep separaat bestudeerd.			-	
O'Meara 2000					-	
Kaltenthaler 1998					-	
Armstrong 2001	RCT	<p><u>Setting:</u> Niet vermeld.</p> <p><u>Patiënten:</u> n=75: DM, plantair oppervlakkig, neuropathisch ulcus: Exclusie: ischemie, infectie.</p> <p><u>Follow-up:</u> 12 weken.</p> <p><u>Uitvallers:</u> TCC; 4x (16%) discomfort; 2x niet komen op afspraken; 'Cast walker'; 3x (12%) discomfort; 2x niet komen op afspraken; 'Half-shoe'; 1x (4%) instabiliteit.</p>	<p><u>Interventie:</u> TCC (n=25).</p> <p><u>Controle A:</u> Afneembare 'cast walker' (n=25).</p> <p><u>Controle B:</u> 'Half-shoe' (n=25).</p>	<p><u>Volledige wondgenezing:</u> Kans op gebeurtenis bij TCC 0.90, bij walker 0.65: ARR 0.25, NNT 4, RR 1.38, RRR 0.38. Kans op gebeurtenis bij TCC 0.90, bij half-shoe 0.58: ARR 0.32, NNT 3.13, RR 1.55, RRR 0.55.</p> <p><u>Tijd tot aan wondgenezing (in dagen):</u> TCC 34 vs. half-shoe 61 (p=0.005). TCC 34 vs. walker 50 (p=0.07).</p> <p><u>Nadelige bijwerking:</u> Geen valincidenten of hulpmiddel-gerelateerde ulcera. De bekende redenen van uitvallers zijn hulpmiddel-gerelateerd.</p> <p><u>Activiteitsniveau (aantal stappen per dag):</u> TCC 600 vs. half-shoe 1462 (p<0.04). TCC vs. walker (768) (p=0.67). Walker vs. half-shoe (p=0.15).</p>	A2	Goede RCT, niet dubbelblind.
Caravaggi 2000	RCT	<p><u>Setting:</u> Niet vermeld.</p> <p><u>Patiënten:</u> n=50: DM, neuropathisch plantair ulcus. Exclusie: huidinfectie, osteomyelitis, ischemie, balansstoornis, ernstige visusstoornis, andere huidletsels aan voet of been, beenamputatie of dubbelzijdige plantaire ulcera.</p> <p><u>Follow-up:</u> 30 dagen.</p> <p><u>Uitvallers:</u> Geen uitvallers vermeld.</p>	<p><u>Interventie:</u> TCC (fiberglas) (n=26).</p> <p><u>Controle:</u> Verbandschoeisel met kunstmatige afwikkeling en inlegzool met uitsparing onder ulcus (n=24).</p>	<p><u>Oppervlakte voetulcus:</u> Schoen: toename bij 2 patiënten. TCC: bij niemand toename.</p> <p><u>Volledige wondgenezing:</u> Kans op gebeurtenis bij TCC 0.50, bij schoen 0.21 (<0.032): ARR 0.29, NNT 3.45, RR 2.38, RRR 1.38.</p> <p><u>Trend snelheid reductie ulcusgrootte:</u> TCC significant sneller (z=3.529; p=0.0004).</p> <p><u>Nadelige bijwerking:</u> Geen.</p> <p><u>Mate van acceptatie interventie (visueel analoge schaal: 1-100):</u> Schoen 91, TCC 88 (p>0.05).</p>	A2	Goede RCT, niet dubbelblind.
Mueller 1989	RCT	<p><u>Setting:</u> 'Diabetic Foot Center' en afdeling fysiotherapie 'Washington University School of Medicine', St. Louis, MO, USA.</p> <p><u>Patiënten:</u> n=40: DM, plantair ulcus, 39 patiënten gemis protectieve sensibiliteit. Exclusie: infectie, osteomyelitis, gangreen.</p> <p><u>Follow-up:</u> 3 maanden? (onduidelijk).</p> <p><u>Uitvallers:</u> TCC: 1x last van TCC bij dagelijkse activiteiten. Schoeisel: bij</p>	<p><u>Interventie:</u> TCC (gipsverband en fiberglas) (n=21).</p> <p><u>Controle:</u> Adequaat of aangepast schoeisel (zoals 'healing sandal' of semi-orthopedisch</p>	<p><u>Volledige wondgenezing:</u> Kans op gebeurtenis bij TCC 0.90, bij schoen 0.32 (p<0.05): ARR 0.58, NNT 1.72, RR 2.81, RRR 1.81.</p> <p><u>Tijdsduur tot wondgenezing (in dagen):</u> TCC: 42 +/- 29 dagen (range: 8-91). Schoen: 65 +/- 29 dagen (range: 12-92).</p>	A2	Goede RCT, niet dubbelblind. Geen vermelding selectiecriteria voor 'healing sandal' of semi-orthopedisch schoeisel.

		26% ernstige voetinfectie met 2x voorvoetamputatie.	schoeisel) en NaCl-gaas (n=19).			
--	--	---	---------------------------------	--	--	--

Evidence tabel bij vraag 2.4A

PICO: Kan een teenorthese of teenprothese (I) het ontstaan van een ulcus voorkomen (O) bij patiënten met diabetes mellitus met verhoogd risico op het ontstaan van een voetulcus (P)?

1 ^e Auteur, jaar	Design	Setting en patiënten	Interventie (en controle)	Uitkomstmaten + resultaten	Mate van bewijskracht	Opmerkingen
Miault 1993	Expert opinion	<u>Setting:</u> Niet vermeld. <u>Patiënten:</u> DM. <u>Follow-up:</u> Niet vermeld. <u>Uitvallers:</u> Niet vermeld.	Siliconen teenprothese.	Melding dat voorkomen van standsafwijkingen ontstaan drukulcera voorkomt.	D	

Evidence tabel bij vraag 2.5

PICO: Kan een specifieke soort sok of kous (I) het ontstaan van een ulcus voorkomen (O) bij patiënten met diabetes mellitus met verhoogd risico op het ontstaan van een voetulcus (P)?

1 ^e Auteur, jaar	Design	Setting en patiënten	Interventie (en controle)	Uitkomstmaten + resultaten	Mate van bewijskracht	Opmerkingen
O'Meara 2000	Systematische review van RCT's	1 RCT over kousen (Belcaro 1992); sepeeraat bestudeerd.				
Belcaro 1992	RCT	<u>Setting:</u> Niet vermeld. <u>Patiënten:</u> n=149: DM, neuropathie. Exclusie o.a.: diabetisch voetulcus in voorgeschiedenis. <u>Follow-up:</u> 4 jaar. <u>Uitvallers:</u> Moeite volgen protocol. <u>Interventie:</u> 6x. <u>Controle:</u> 5x.	<u>Interventie:</u> Therapeutisch elastische kousen (n=148 benen van 74 patiënten) <u>Controle:</u> Zonder elastische kousen (150 benen van 75 patiënten).	<u>Aantal ulcera dat zich tijdens follow-up aan been ontwikkeld heeft:</u> Interventie 3, controle 10 (p<0.02).	-	Exclusie: onduidelijke beschrijvingen van wat gerandomiseerd werd en uitkomstmaat was (voetulcus of ulcus cruris?) en de analyse (per patiënt of per been?).
Litzelman 1997	Prospectief cohort onder-	<u>Setting:</u> 'general medicine practice'. <u>Patiënten:</u> n=395: NIIDDM. <u>Follow-up:</u> 1 jaar. <u>Uitvallers:</u> 244 weigerden inclusie. 89	<u>Blootstelling:</u> Bij baseline gebruikte type sokken/kousen (oplopend van 'slecht' naar 'beter'):	<u>Aanwezigheid voetwond bij follow-up per type sok:</u> 25% geen sokken/kousen, 19% panties/ pantykousen, 21% synthetisch/ mengsel, 34% natuurvezel. Univariate analyse: geen significante relatie type sokken en	B	Geringe interne validiteit: onzekerheid over waarde van

	zoek	geïnccludeerden kwamen onvoldoende op afspraken. Geen significante verschillen tussen participanten en uitvallers.	geen sokken/kousen, panties/pantykousen, sokken synthetisch/mengsel, sokken van natuurvezel.	voetwond (OR 1.18; 95% CI 0.88-1.58; p=0.27) of ernstige wond (OR 1.09; 95% CI 0.72-1.64; p=0.69).		gebruikte ordinale schaal, matige overeenstemming tussen type sokken gedragen bij baseline en follow-up.
Donaghue 1996	Prospectief cohort onderzoek	<u>Setting:</u> Niet vermeld. <u>Patiënten:</u> n=50: DM (34% type 1), verhoogd risico ontstaan voetulcus. <u>Follow-up:</u> 6 maanden. <u>Uitvallers:</u> 16% niet gekomen na 3 maanden, 26% niet na 6 maanden, 1 overleden (niet-gerelateerde oorzaak), 1 verhuisd, 2 onbekende reden, 8% schoeisel cosmetisch onacceptabel, 10% ontwikkelde voetulcus waarna stoppen.	<u>Interventie:</u> Experimentele sokken plus semi-orthopedisch schoeisel of wijde sportschoenen.	<u>Aantal patiënten dat voetulcus ontwikkelde tijdens follow-up:</u> n=5 (10%).	C	Geringe interne validiteit: geen controlegroep.
Murray 1993	Prospectief cohort onderzoek	<u>Setting:</u> 7 centra UK en USA. <u>Patiënten:</u> n=86: DM, neuropathie, 11 (13%) ulcus bij 'baseline'. <u>Follow-up:</u> 6 maanden. <u>Uitvallers:</u> Niet vermeld.	<u>Interventie:</u> Experimentele sokken plus voldoende ruim schoeisel waarvan 93% semi-orthopedisch.	<u>Aantal patiënten met wondgenezing:</u> n=10 (12%). <u>Aantal patiënten met ontwikkeling nieuw ulcus:</u> n=7 (8%) waarvan 3 tegen advies in te krap schoeisel, 2 direct trauma, 1 verbranding, 1 te grote maat sokken.	C	Geringe interne validiteit: geen controlegroep.

Evidence tabel bij vraag 2.6

PICO: Welke operatieve (reconstructieve) behandelingen (I) leiden tot een vermindering van ulcusvorming aan de voeten (O) bij patiënten met diabetes mellitus (P)?

1 ^o auteur, jaar	Design	Setting en patiënten	Interventie (en controle)	Uitkomstmaten + resultaten	Mate van bewijskracht	Opmerkingen
Mueller 2003	RCT	<u>Setting:</u> "Diabetic Foot Center, Barnes-Jewish Hospital" met "Washington University School of Medicine", St. Louis, Missouri, USA. <u>Patiënten:</u> n=64: DM, enkel dorsaalflexie $\leq 5^\circ$, gemis protectieve sesibiliteit, palpabele enkelpulsaties, persistentend of recidiverend plantair ulcus voorvoet. <u>Follow-up:</u> 2.1 jaar. <u>Uitvallers:</u> Redenen zijn vermeld voor de 3 meetmomenten.	<u>Interventie:</u> Achillespeesverlenging waarna total contact cast (n=31). <u>Controle:</u> Total contact cast (n=33).	<u>Wondgenezing (% van patiënten):</u> Interventie 100%, controle 88%. <u>Tijd tot wondgenezing (dagen):</u> Interventie 58, controle 41 (p>0.05). <u>Tijd van initiële ulcusgenezing tot ulcus recidief (dagen):</u> Interventie 431, controle 131 (p=0.03). <u>Aanwezigheid plantair ulcus voorvoet bij 2.1 jaar follow-up:</u> Kans op gebeurtenis bij interventie 0.38, bij controle 0.81 (p=0.002); ARR 0.43, NNT 2.3, RR 0.47, RRR -0.53. <u>Risico voor ulcus recidief bij 7 maanden follow-up:</u> Interventie 75% minder dan controle. <u>Risico voor ulcus recidief bij 2.1 jaar follow-up:</u> Interventie 52% minder dan controle.	A2	

EVIDENCE TABELLEN BIJ HOOFDSTUK WONDBEHANDELING

Tabel 1. PICO debridement: Patiënten met diabetische voetulcera behandeld met debridement vergeleken met standaard wondbehandeling met betrekking tot wondgenezing.

AUTEUR JAAR	BEWIJS KLASSE	DESIGN, PATIËNTEN (N)	ONDERZOEK	RESULTATEN	OPMERKINGEN
Piagessi 1998	C	RCT, 42	Chirurgisch debridement vs conventioneel debridement	Geen significant verschil aanwezig.	kleine studie
Steed 1996	B	CT, 118	Extensive debridement vs less frequent debridement	Meer genezing in groep waarin frequent necrotomie werd toegepast.	geen statistische analyse. Posthoc analyse van niet gerandomiseerde vergelijking
Saap 2002	B	CT, 143	Goed debridement (debridement performance score 3-6) vs niet goed; validatiestudie van debridement performance	Kans op genezing 2.4 keer hoger bij goed debridement (odds ratio, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.0-5.6, wel significant).	retrospectieve analyse van PDGF studies
Sherman 2003	C	NCT, 18	Maden therapie vs conventionele methoden, observatie gedurende 5 weken	Na 4 weken waren alle met maden behandelde ulcera vrij van necrose, de controle wonden na 5 weken nog 33% necrose.	

Tabel 2. PICO wondbedekkers: Patiënten met diabetische voetulcera behandeld met wondbedekkers vergeleken met standaard wondbehandeling met betrekking tot wondgenezing.

AUTEUR, JAAR	BEWIJS KLASSE	DESIGN, PATIËNTEN (N)	ONDERZOEK	RESULTATEN	OPMERKINGEN
HYDROGELS					
Smith 2004	B	SR, 3 RCT's, 232	hydrogels vs standaard behandeling of vochtige gazen, gepoolde resultaten van 3 studies	Hydrogels zijn effectiever dan standaard behandeling of vochtige gazen. (absolute risk difference 0.23; 95% CI: 0.10-0.36).	De RCT's zijn klein of i.h.a. van matige methodologische kwaliteit
HYDROFIBERS					
Piagessi 2001	B	RCT, 20	Aquacel (carboxymethylcellulose) vs NaCl gazen gedurende 8 weken	Kortere genezingsduur in de Aquacel groep ($p < 0.001$).	Zeer klein aantal patiënten
Brunner 2000	C	NCT, 59	Aquacel	Positieve invloed in 92% van de wonden (niet verder onderbouwd).	
ALGINATEN					
Bale 2001	C	NCT, 41	Seasorb algiinaat open studie gedurende 6 weken of tot genezing	28.2% geneest binnen 6 weken.	
Lalau 2002	A2	RCT, 77	Calciumalgiinaat vs vaseline gaas gedurende 4 weken	> 75% granulerend en 40% reductie in oppervlak bij 42.8% in de algiinaat groep vs 28.5% in de controlegroep (niet significant).	
HYDROCOLLOIDEN					

Apelqvist 1990	B	RCT, 42	Duoderm vs MeZinc	Complete genezing van het ulcus is geen uitkomstmaat geweest in de studie. MeZinc is effectiever in het reduceren van de omvang van het ulcus (met > 50%) in vgl met Duoderm. OR 4.44, 95%CI (1,34-14,70)	
SEMIPERMEABELE FOLIE					
Blackman 1994	geen bewijskracht	RCT, 19	Folie (Polymem) vs NaCl wet-to-dry gazen gedurende 2 maanden, daarna cross-over	Afname van wondoppervlak in de folie groep, wondoppervlak nam toe in de controlegroep.	te kleine studie
SCHUIMVERBAND					
Majid 2000	B	SR, 2 RCT's, 49	Allevyn vs alginaten , gepoolde resultaten uit 2 studies.	Snellere genezing met schuimverband (OR = 2.44; 95% CI 0.78-7.57), niet significant.	1 studie ongepubliceerd n=19, andere studie n=30, geen significant verschil
Clever 1996	B	RCT, 40	Allevyn vs hydrogel gedurende 16 weken	Geen verschil in duur tot genezing of afname ulcusgrootte in 4 weken.	Vanwege kleine aantal patiënten geen A2
Lohman 2004	C	NCT, 37	Biatain schuimverband, open niet vergelijkende studie	Reductie wondoppervlak van 100 naar 60% in 6 weken.	
DIVERSE WONDBEDEKKERS					
Bradley 1999	B	Systematic Review 35 RCT's	Omvangrijke <i>systematische review</i> van alle beschikbare studies over effect van diverse producten en behandelingen	Te weinig bewijs om een uitspraak te doen over de effectiviteit van alle tot dan toe onderzochte wondbedekkers bij chronische ulcera (o.a. hydrogels, dextran, madentherapie, chirurgisch debridement, zinkoxide tape, enzymen, Iodosorb, en vele andere).	

Tabel 3. PICO topicale agentia: Patiënten met diabetische voetulcera behandeld met topicale agentia (d.w.z. antibiotica en antiseptica) vergeleken met standaard wondbehandeling met betrekking tot wondgenezing.

ANTISEPTICA					
Apelqvist 1996	B	RCT, 35	Iodosorb vs standaard dressings gedurende 12 weken	geen significant verschil tussen standaard behandeling en Iodosorb (In de Iodosorb groep meer genezing van de ulcera)	

Tabel 4. PICO standaard wondbehandeling: Patiënten met diabetische voetulcera behandeld met standaard wondbehandeling; genezingspercentage na 20 weken.

STANDARD TREATMENT					
Margolis 1999	C	Meta 9 RCT's, 622	Standard treatment = NaCl gaas of een hydrogel + niet belasten	24% genezen na 12 weken 31% genezen na 20 weken	Gegevens uit retrospectieve analyse van controle groepen van een aantal studies bij de diabetische voet en zijn niet generaliseerbaar naar de Nederlandse situatie.

Tabel 5. PICO groeifactoren: Patiënten met diabetische voetulcera behandeld met Platelet Derived Growth Factor (PDGF) vergeleken met standaard wondbehandeling met betrekking tot wondgenezing.

GROEIFACTOREN					
AUTEUR JAAR	BEWIJS KLASSE	DESIGN, PATIËNTEN (N)	ONDERZOEK	RESULTATEN	OPMERKINGEN
Steed 1995	A2	RCT, 118	Becaplermin (PDGF) vs placebogel. Standard woundcare met debridement en drukontlasting .	Na 20 weken 48% genezen in PDGF groep vs 25% in controle groep (p=0.01)	
Smiell 1999	A1	Meta-analyse 4 RCT's, 922	Becaplermin (PDGF) 30µg/g (156) en 100 µg/g (246) vs placebogel (203). Evaluatie na 20 weken. Standard woundcare met debridement en drukontlasting.	Kans op complete genezing bij becaplermin 100 µg/g significant hoger, 43% vs 35% (p=0.007). Tijd tot reductie wondoppervlak onder 10 cm ² ? significant lager (p=0.015).	
Sibbald 2003	?	RCT, 251	Kosten effectiviteit Becaplermin (PDGF) vs placebogel (rekenmodel studie)	Aantal ulcus-vrije dagen per jaar 26 meer in Becaplermin groep. Becaplermin is circa \$ 167 duurder per patiënt per jaar.	
Ghatnekar 2001	?	Meta-analyse, 449	Kosten effectiviteit Becaplermin (PDGF) vs placebogel (rekenmodel studie)	Becaplermin mogelijk kosteneffectief in een aantal Europese landen, niet overal (afhankelijke van lokale organisatie zorg) In Zweden, Zwitserland, Engeland kosten effectief. In Frankrijk winst 19 US \$ per ulcus vrije maand.	
Tsang MW 2003	A2	RCT, 61	human EGF (epidermal growth factor) 0.02 en 0.04% vs placebo creme) gedurende 12 weken	95% genezing bij 0.04%, 57.14% bij 0.02%, p = 0.0003	

Tabel 6. PICO vacuum assisted closure: Patiënten met diabetische voetulcera behandeld met vacuum assisted closure vergeleken met standaard wondbehandeling met betrekking tot wondgenezing.

VACUUM ASSISTED CLOSURE					
McCallon 2000		RCT, 10	VAC therapie vs NaCl gazen tot aan genezing	Snellere genezing en afname wondoppervlak in de VAC groep (niet significant, te klein patiëntenaantal).	
Eginton 2003		RCT, 10	VAC therapie vs NaCl gedurende 2 weken, daarna cross-over	Significante afname wond volume en diepte door VAC therapie. Te kleine studie, geen goed eindpunt.	