

# KEN JE WOND

Chantal Moues\*

## INLEIDING

Het doel bij de behandeling van elk type wond is het bereiken van normale en snelle genezing. Gecomplieerde wondgenezing kan zowel functionele als uiterlijke veranderingen geven, ondanks reconstructieve maatregelen. Recente cijfers over de incidentie van wonden of de totale kosten van de wondzorg in Nederland zijn niet beschikbaar door inadequate registratie. In 2003 zijn door de Nederlandse overheid kwaliteitsindicatoren ingevoerd om meer transparantie te creëren over ziekenhuisgerelateerde complicaties. Dit resulteerde onder andere in een registratie van de prevalentie van decubitus en een mogelijkheid de kosten hiervan te beramen. De kosten voor de patiënten met decubitus alleen variëren van een lage raming van 362 miljoen euro tot een hoge schatting van 2,8 miljard euro (23). De kosten voor ziekten van de huid en de subcutis in het algemeen werden geschat op 886 miljoen euro (1,3% van de totale kosten van de gezondheidszorg) in 2005 (18). Deze cijfers geven alleen de directe kosten. Ze weerspiegelen niet de pijn, de frustratie, het economisch verlies (patiënt kan niet werken) of de verminderde kwaliteit van leven van de patiënten en hun familie, noch de belasting voor de gezondheidszorg in het algemeen.

## ETIOLOGIE

Huidwonden vormen een heterogene en complexe groep van aandoeningen met een grote verscheidenheid van oorzaken (tabel 1). Normale wondheling verloopt via goed gestructureerde pathofysiologische fasen. Wonden die niet genezen worden beschouwd als chronisch. Hoewel er geen consensus over de definitie bestaat, noemt men een wond acuut indien aanwezig een korte periode voor interventie (minder dan vier weken tot een maximum van zes weken) (3). Chronische wonden worden gedefinieerd als langer bestaand dan een maand tot zes weken voorafgaand

aan de interventie, zonder enige neiging tot normale wondgenezing (12). Er zijn twee soorten weefsletsel: volledige en gedeeltelijke huiddikte. Bij gedeeltelijke huiddikte wonden is de schade beperkt tot de opperhuid en de oppervlakkige dermis, zonder schade aan de bloedvaten en met intacte spier- en onderlaag. Genezing gebeurt door regeneratie van epitheelweefsel. Bij volledige huiddikte wonden is er sprake van verlies van de volledige dermis en verder, tot aan de diepere lagen weefsel, met verstoring van de bloedvoorziening. Onderzoek naar chronische wonden benadrukt dat een groot aantal factoren, zoals

tekortkomingen in de lokale en systemische groeifactoren, veranderingen in de extracellulaire matrix (ECM), verminderde fibroblastfunctie, verminderde antimicrobiële activiteit van leukocyten, biofilms en verstoring van de macro- en microcirculatie, verantwoordelijk (kunnen) zijn voor het vertragen van de genezing (1, 6).

## FASEN IN DE WONDGENEZING

De reactie op verwonding van enige aard is een complexe en zeer georkestreerde volgorde van cellulaire en biochemische veranderingen. Succesvolle wondgenezing verloopt via een reeks overlappende fasen: 1. inflammatie, 2. celproliferatie en reparatie van de ECM en 3. de remodeleringsfase (2). Deze fasen zijn te onderscheiden, maar overlappen elkaar in tijd tijdens het genezingsproces (figuur 1).

De inflammatoire fase wordt gekenmerkt door hemostase en inflammatie. Na weefselschade komen vanuit de beschadigde cellen tromboxaan A<sub>2</sub> en prostaglandine 2- $\alpha$  vrij, vasoconstrictoren die het verdere bloeden beperken. De uitstorting van meerdere soorten chemokines volgt (bijv. epidermale groeifactor (EGF), fibronectine, fibrinogeen, histamine, platelet-derived growth factor (PDGF), serotonine en von



**TABEL 1. CLASSIFICATIE VAN HUIDWONDEN**

**Acuut**

*Traumatische wonden*

- Brandwond: chemisch, elektrisch, straling, thermisch
- Scheurwond
- Penetrerend trauma: explosie, bijtwond, schotwond
- Chirurgische wond: diep / oppervlakkig
- Stomp trauma: kneuzing, afscheuring, tractie, pletten

**Chronisch**

*Drukwonden*

- Decubitus ulcera
- Neuropathische ulcera

*Inflammatoire wonden*

- Auto-immune aandoeningen
- Primaire cutane aandoeningen

*Vasculaire insufficiëntie wonden*

- Veneuze insufficiëntie
- Arteriële insufficiëntie
- Gemengd arteriële / veneuze insufficiëntie

*Maligne wonden*

- Primaire cutane maligniteiten
- Secundaire cutane maligniteiten

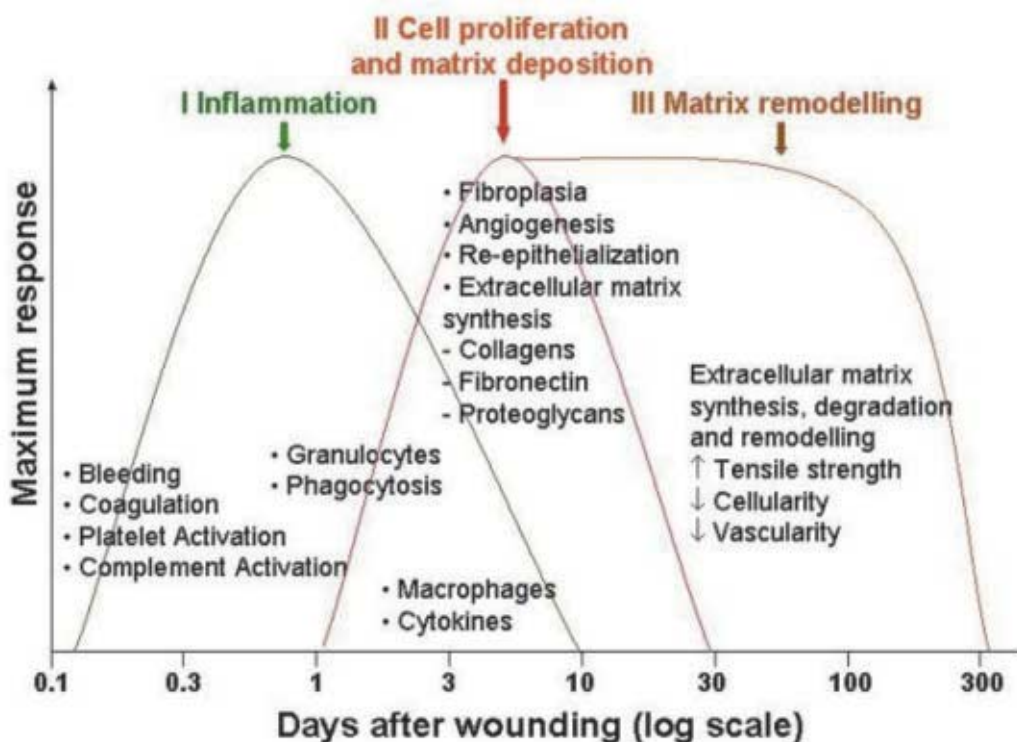
*Diverse wonden*

- Bevriezing
- Insectenbeet

Willebrand factor), welke de vorming van het stolsel op gang brengen. Hierna volgt vasodilatatie van de capillairen, waardoor secundair aan de lokale afgifte van histamine ook de onstekingscellen in staat zijn te migreren naar het wondbed. Bloedplaatjes degranuleren en activeren een enzymatisch proces, genaamd de complement cascade, specifiek C5a, dat een krachtige chemische lokstof voor neutrofielen is. Neutrofielen reageren en voorkomen infectie. Terwijl macrofagen ontstekingsmediatoren vrijmaken, zoals cytokines, enzymen en groeifactoren die de wond van avitaal weefsel (fagocytose) ontdoen (10, 22).

De proliferatieve fase begint na twee of drie dagen en duurt meerdere weken. Celmigratie, proliferatie, nieuwe capillairvorming en synthese van ECM-componenten zijn de belangrijkste stappen in deze anabole fase van wondgenezing. Deze fase wordt gekenmerkt door een overwicht van fibroblasten, endotheelcellen en keratinocyten. Fibroblasten scheiden groeifactoren en zowel vezelige als niet-vezelige onderdelen van ECM uit, die leiden tot weefselregeneratie. Endotheliale cellen vormen de nieuwe bloedvaten die ook nodig zijn voor weefselregeneratie (10). Epitheliale cellen vermenigvuldigen en migreren van de nieuwe gevasculariseerde ECM (granulatiweefsel) om de nieuwe epitheliale laag te vormen (22).

Beschadigde eiwitten worden afgebroken door matrix metalloproteïnasen (MMP) om nieuwe gezonde ECM op te bouwen (16). Remmende factoren van metalloproteïnasen (TIMPS) binden aan MMP's op het moment dat de functie van de MMP's niet langer nodig is, waarna kan worden overgegaan tot de proliferatieve fase. Een storing in deze wisselwerking heeft niet alleen invloed op wond-



Figuur 1  
Phases of wound healing  
Enoch S, Price P. [www.worldwidewounds.com/2004/august/Enoch](http://www.worldwidewounds.com/2004/august/Enoch)

genezing (26, 24), maar ook op andere pathologische aandoeningen zoals hart-en vaatziekten (7), reuma en tumorgroei en invasie (11, 9, 19).

De laatste fase is de remodeleringsfase, waarin intacte huid wordt vervangen voor littekenweefsel. Deze fase wordt gekenmerkt door voortdurende cycli van nieuwe cellulaire componenten en afbraak van het litteken door proteasen. De wond bereikt maximale sterkte in een jaar. Collageendepositie blijft voor een langere periode, maar de netto toename van collageen depositie stabiliseert na 21 dagen (10, 5).

Niet-genezende wonden blijven hangen in een van de fasen, meestal in de ontstekings of proliferatieve fase (10). Het initiële debridement van een chronische wond lijkt vaak tijdelijk wondgenezing te versnellen, gevolgd door een arrest met uiteindelijk terugkeer naar de oude situatie (14). Dit nadelige effect kan worden verklaard door een aantal kenmerken:

- de effecten van veroudering op de delende cellen, zowel door intrinsieke (diabetes) en extrinsieke mechanismen (roken, blootstelling aan de zon);
  - herhaalde ischemie-reperfusie schade;
  - bacteriële kolonisatie met de bijbehorende inflammatoire respons.
- Behandeling moet logischerwijs al deze drie aspecten van chronische wonden adresseren (17).

## KLINISCHE VERSCHIJNSELEN EN DIAGNOSE

Conventionele behandeling van wonden omvat kwalitatief goede zorg, doeltreffend, doelmatig en naar de specifieke behoeften van de patiënten (8). Optimale zorg van wonden begint met het afnemen van een goede medische voorgeschiedenis van de patiënt, alsmede een uitgebreid onderzoek naar de achtergrond van de wond (figuur 2). Op het gebied van veneuze beenulcera (flebiologie), is men in staat om een nauwkeurige diagnose op klinische criteria alleen te stellen in 75% van de wonden. Gespecialiseerde testen naar de bloeddorstrooming is nodig

in de overige gevallen (4). Bij de overige chronische wonden is een simpele klinische diagnose vaak niet mogelijk. Hierbij staan de basale klinische waarnemingen voorop, zoals hypo- en/of hypertrofische huid, pigmentatie, rokersadem, bloedtesten (oxydatie, infecties, voeding) en lichamelijk onderzoek (pulsaties), welke helaas vaak genegeerd of vergeten worden. In de hoop op spontaan herstel start men vervolgens met ultra-geavanceerde lokale wondbehandeling. Echter, een chronische wond is niet eenvoudig te behandelen, noch is er een eenvoudige therapie.

De steunpilaar van wondzorg is grondig debridement. Een open wond wordt gekoloniseerd door bacteriën, omdat er geen beschermende huidbarrière is. Hoewel kolonisatie genezing niet uitsluit, kan het wel aanzienlijk worden vertraagd (20). Klinische infectie impliceert bacteriën in de diepere lagen van het omliggende weefsel. Besmetting van een wond verandert het normale genezingsproces door verstoring en verlenging van de inflammatoire fase (21) met daarop volgend verhoogde niveaus van cytokines en MMP's en lagere aantallen groeifactoren in de wond. De inflammatoire infiltratie vermindert fibroblastproliferatie, verlaagt ECM synthese en vermindert depositie van macrofagen, waardoor direct de vorming van granulatieweefsel en neo-vascularisatie worden geremd. Indien er dus geen efficiënte behandeling van de infectie plaatsvindt, is het eindresultaat een chronische wond.

## TOPICALE WOND-BEHANDELING

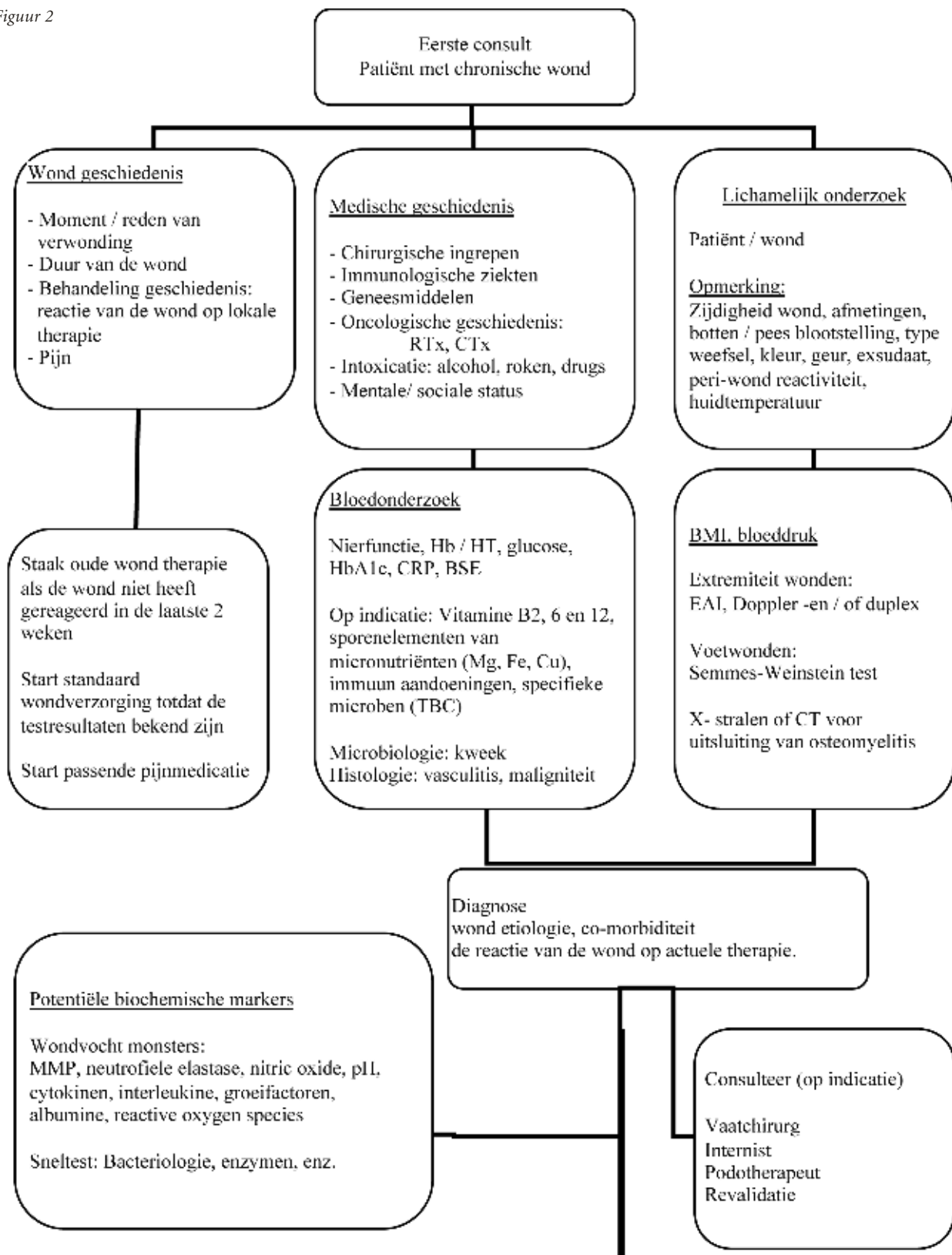
Hoewel wondbehandeling een onderdeel van elke medische en paramedische discipline behoort te zijn, is de huidige wondzorg nog maar nauwelijks de oude remedies en overtuigingen van eeuwen geleden gepasseerd (15). Vernieuwde inzichten in de biologie van de wondheling en nieuwe technologische innovaties hebben geleid tot grote vooruitgang in de wondzorg. Belangrijke wijzigingen ontstonden aan het eind van de negentiende

eeuw met de identificatie van de cellulaire componenten van de wond, bacteriële groei en behandeling en de invoering van het concept vochtige wondgenezing (25). Deze concepten hebben geleid tot een snelle expansie van lokale wondverzorgingsproducten in de laatste twee decennia van de twintigste eeuw. Recente ontwikkelingen in de technologie, in combinatie met een beter begrip van de mechanismen van wondgenezing, hebben geleid tot de ontwikkeling van geavanceerde therapieën zoals hyperbare zuurstof, groeifactoren, geprefabriceerde huid en weefsel equivalenten, en negatieve druk therapie. Het is mogelijk geworden om een aantal wonden meer conservatief te behandelen dan aanvankelijk was gepland, terwijl andere kunnen worden gesloten met geavanceerde flappen in een betere fase in het proces van wondgenezing.

## ONDERZOEK

De conclusie na jarenlange pogingen tot het verrichten van wondonderzoek is dat het grote aantal factoren dat bijdraagt aan het genezen van wonden, en de hoge mate van variatie in wond- en patiëntkenmerken, leiden tot een aantal potentiële verstoringende factoren. Ten gevolge van deze storende factoren is het moeilijk om resultaten van niet gerandomiseerd, single-arm onderzoek te interpreteren bij een gebrek aan een controlegroep. Positieve resultaten uit een single arm studie kunnen te wijten zijn aan andere factoren dan de specifieke interventie die werd onderzocht. Een gelijktijdige controlegroep is noodzakelijk om de correcte evaluatie van de werkzaamheid van de behandeling mogelijk te maken. Gerandomiseerde toewijzing aan de behandelingsgroep maximaliseert de kans dat storende factoren gelijk worden verdeeld over de behandelingsgroepen. Echter, het verrichten van een gerandomiseerde studie vergt een grote tijdsinspanning, een grote patiëntenpopulatie of een goede samenwerking met omliggende ziekenhuizen. Daarnaast blijkt men dan in de praktijk, buiten een studieverband om, minder optimale resultaten te bereiken bij het

Figuur 2



Begin gerichte behandeling van de wond op basis van de resultaten van de tests.

Direct corrigeren van de onderliggende pathologie. Verwacht niet dat een wond geneest zonder het corrigeren van de vaatstatus, voedingsstatus of medische status.

Voorkom verdere verslechtering, controle van de wond om de week, afgewisseld met uw wondverpleegkundige. Als de wond niet binnen 2 weken reageert op de therapie, verander uw topische therapie.

Neem de hele patiënt in het plan mee, verklaar de strategie en het benadruk het belang van zijn persoonlijke ervaring. Wijs de patiënt op zijn / haar eigen verantwoordelijkheden (hygiëne, dronkenschap, obesitas).

vertalen van de resultaten van gerandomiseerde klinische studies (RCT's). Dit is niet verwonderlijk, ten eerste omdat de werkzaamheid van de behandelingen binnen een RCT wordt gemeten onder streng gecontroleerde omstandigheden, vaak uitgevoerd door gespecialiseerd personeel. Ten tweede omdat in de praktijk veel patiënten een behandeling krijgen met een product, terwijl deze wond normaal niet zou hebben voldaan aan de in- en exclusiecriteria van een RCT. En ten derde omdat de meting van de resultaten en het effect buiten een studieverband zijn gebaseerd op subjectieve parameters, geïnterpreteerd door verschillende waarnemers. Bovendien, in de dagelijkse wondzorg verwachten klinici dat het specifieke wondproduct de wond moet laten genezen zonder alle overige onderdelen van het lichamelijke lijden te behandelen. Het probleem met het vertalen van de klinische werkzaamheid van RCT's naar werkelijke efficiency in de klinische setting is een frequent voorkomende probleem in wondverzorging (13).

## LITERATUUR

- Bakker K, Schaper NC. **New developments in the treatment of diabetic foot ulcers.** Ned Tijdschr Geneesk. 2000 26; 144(9): 409-12.
- Clark R. **Wound repair: overview and general conditions.** Clark R, editor. The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair. New York: Plenum Press; 1998. p. 3-50.
- Cohen I, Diegelmann R, Yager D, Wornum I, Graham M, Crosslands M. **Wound care and wound healing.** 7 th ed. New York: McGraw-Hill; 1999.
- de Araujo T, Valencia I, Federman DG, Kirsner RS. **Managing the patient with venous ulcers.** Ann Intern Med. 2003; 138(4):326-34.
- Eming SA, Smola H, Krieg T. **Treatment of chronic wounds: state of the art and future concepts.** Cells Tissues Organs. 2002; 172(2):105-17.
- Falanga V, Grinnell F, Gilchrist B, Maddox YT, Moshell A. **Workshop on the pathogenesis of chronic wounds.** J Invest Dermatol. 1994; 102(1):125-7.
- Feldman LJ, Mazighi M, Scheuble A, Deux JF, De Benedetti E, Badier-Commander C, et al. **Differential expression of matrix metalloproteinases after stent implantation and balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit.** Circulation. 2001; 103(25):3117-22.
- Hermans H, Buijsen M. **Recht en gezondheidszorg: leerboek voor universitair en hoger beroepsonderwijs en managementopleidingen.** Maarssen: Elsevier gezondheidszorg; 2006.
- Gasparini G. **The rationale and future potential of angiogenesis inhibitors in neoplasia.** Drugs. 1999; 58(1):17-38.
- Henry G, Garner WL. **Inflammatory mediators in wound healing.** Surg Clin North Am. 2003; 83(3):483-507.
- Hrabec E, Streck M, Nowak D, Greger J, Suwalski M, Hrabec Z. **Activity of type IV collagenases (MMP-2 and MMP-9) in primary pulmonary carcinomas: a quantitative analysis.** J Cancer Res Clin Oncol. 2002; 128(4):197-204.
- Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Percoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC. **Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing.** Wound Repair Regen. 1994; 2(3): 165-70.
- Margolis DJ. **The swings and roundabouts of randomized controlled studies in wound healing.** Int J Low Extrem Wounds. 2004; 3(1):4-6.
- Moues CM, van den Bemd GJCM, Hovius SER. **Debridement of chronic wounds temporarily induces an acute-like environment that stimulates fibroblasts.** Wound Repair Regen. 2003; 11(5):A30.
- Moues CM, Heule F, Legerstee R, Hovius SE. **Five Millennia of Wound Care Products - What is New? A Literature Review.** Ostomy Wound Manage. 2009; 55(3):16-32.
- Mulder GD, Vande Berg JS. **Cellular senescence and matrix metalloproteinase activity in chronic wounds. Relevance to debridement and new technologies.** J Am Podiatr Med Assoc. 2002 Jan; 92(1):34-7.
- Mustoe T. **Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy.** Am J Surg. 2004;187(5A):65S-70S.
- Poos M, Smit J, Groen J, Kommer G, Slobbe L. **Kosten van ziekten in Nederland. Zorg voor euros - 8.** RIVM. 2005
- Ravanti L, Kahari VM. **Matrix metalloproteinases in wound repair (review).** Int J Mol Med. 2000; 6(4):391-407.
- Robson MC. **Award recipient address: Lessons gleaned from the sport of wound watching.** Wound Repair Regen. 1999; 7(1):2-6.
- Robson MC, Stenberg BD, Hegggers JP. **Wound healing alterations caused by infection.** Clin Plast Surg. 1990; 17(3):485-92.
- Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. **Wound bed preparation: a systematic approach to wound management.** Wound Repair Regen. 2003; 11 Suppl 1:S1-S28.
- Severens JL, Habraken JM, Duivenvoorden S, Frederiks CM. **The cost of illness of pressure ulcers in The Netherlands.** Adv Skin Wound Care. 2002; 15(2): 72-7.
- Wall SJ, Bevan D, Thomas DW, Harding KG, Edwards DR, Murphy G. **Differential expression of matrix metalloproteinases during impaired wound healing of the diabetes mouse.** J Invest Dermatol. 2002; 119(1):91-8.
- Winter GD. **Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig.** Nature. 1962; 193:293-4.
- Wright JB, Lam K, Buret AG, Olson ME, Burrell RE. **Early healing events in a porcine model of contaminated wounds: effects of nanocrystalline silver on matrix metalloproteinases, cell apoptosis, and healing.** Wound Repair Regen. 2002; 10(3):141-51.

### \* Chantal Moues is plastisch chirurg in het Erasmus Rotterdam

Herleid uit de inleiding van het proefschrift van Chantal Moues, "Topical Negative Pressure therapy in wound care: effectiveness and guidelines for clinical application", 17 december 2009.