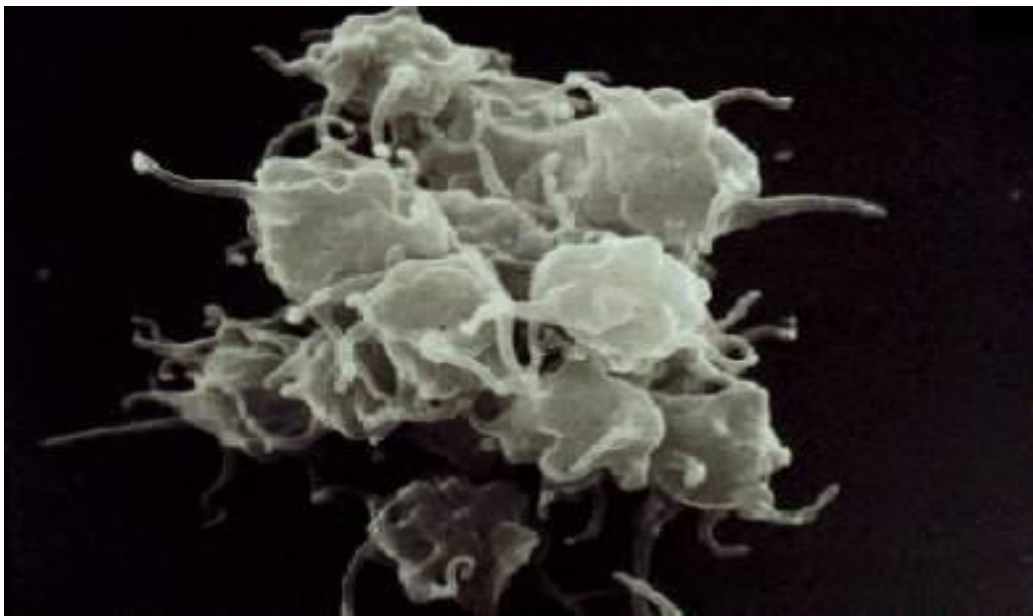


# Opleiding Decubitus- en Wondconsulent

## Eindopdracht

### Het effect van autologe groeifactoren in de behandeling van diabetisch voetulcera.



**Student:** Peter Quataert, Verpleegkundig Specialist  
Decubitus & Wondzorg  
Stichting ZorgSaam, Ziekenhuis Zeeuws-Vlaanderen

**Groep:** 1; 2006 - 2007

**Instituut:** Erasmus MC Rotterdam

**Datum:** 24 september 2007

## **Voorwoord**

Een diabetisch voet is een verzamelnaam voor diverse voetafwijkingen bij mensen met diabetes. Als gevolg van zenuwstoornissen, bloedvatstoornissen en stijfheid van de gewrichten krijgt men afwijkingen aan de voeten. De voet wordt hierdoor zeer kwetsbaar. Kleine verwondingen door ongevallen kunnen leiden tot een ulcus en ernstige infecties.

Zo kan het voorkomen dat mensen met diabetes door aantasting van de gevoelszenuwen (sensibele neuropathie) een verwonding niet opmerken. Ook kan de voet, door beschadiging van de zenuwen die de spieren aansturen (motorische neuropathie), een afwijkende stand ontwikkelen. Het resultaat is de zogenaamde klauwstand van de voorvoet. Gevolg is een verandering van de drukbelasting waardoor eeltvorming. Een bloeditstorting onder het eelt kan het begin zijn van een ulcus.

Door de aantasting van de onwillekeurige zenuwen (autonome neuropathie) kan de zweetproductie verminderen. Het gevolg is een kwetsbare, droge huid met kloofjes die erg gevoelig zijn voor infecties. Gaat het ontstaan van infecties gepaard met een verminderde bloedtoevoer van de voeten, dan kan dit uiteindelijk leiden tot een amputatie van een deel van de voet of been.

Om een diabetisch voetulcus te vermijden is het belangrijk om de diabetes patiënt verantwoordelijk te maken voor zijn eigen gezondheid. Onderzoeken tonen aan dat het goed geïnformeerd zijn over de diabetisch voet en hoe problemen voorkomen kunnen worden van belangrijke invloed zijn op het ontwikkelen van voetproblemen. Het jaarlijks laten controleren van de voeten door een deskundige als de podotherapeut dient standaard plaats te vinden bij iedere diabeet. Bij belangrijke veranderingen dient de patiënt doorgestuurd te worden naar de voetenpoli.

Ondanks het steeds beter informeren van de patiënt zien we nog steeds bij een belangrijk aantal diabetes patiënten het ontstaan van uitgebreide voetulcera. Diabetisch voetulcera zijn lastige wonden om te genezen. Het gevolg is een lang behandelingstraject waarbij steeds de vrees bestaat voor een amputatie. Het blijft steeds zoeken naar nieuwe methoden om de kans op wondgenezing te laten toenemen. In deze onderzoekopzet wordt beschreven de state of the art met betrekking tot het toepassen van autologe groeifactoren bij chronische wonden, nog meer specifiek diabetes voetulcera en hoe verder onderzoek kan plaatsvinden.

## **Samenvatting**

Een wond is een verbreking in natuurlijke samenhang van het weefsel. Daar waar het wondgenezingsproces stagneert, spreekt men van chronische wonden. De diabetisch voetulcera is hiervan een vaak voorkomend voorbeeld. Ten gevolge van een te hoge glucosespiegel in het bloed ontstaat onherstelbare schade aan het vasculaire en nerveuze systeem. Ondanks de aandacht voor preventie ontwikkelt 15% van de diabetes patiënten een wond aan de voet. Van alle patiënten waarbij een amputatie van een deel van het been wordt uitgevoerd is 50% diabeet. De kosten voor diabetische voetproblemen zijn een grote belasting voor de gezondheidszorg. Daar waar preventie het belangrijkste blijft is het van belang te zoeken naar nieuwe methoden om toch ontstane wonden te genezen. Een dergelijke methode kan zijn: **het toepassen van autologe groeifactoren**

Sinds 2004 wordt in Ziekenhuis ZorgSaam Zeeuws-Vlaanderen met regelmaat gebruik gemaakt van autologe groeifactoren ter behandeling van chronische wonden. De interventie bestaat uit het om de 2 weken aan brengen van eigen trombocyten in het wondbed. Resorptie van het bloedvocht leidt tot een kickstart van het wondgenezingsproces. Het beoogde resultaat is reductie van pijn en wondoppervlak en vascularisatie van het wondbed. De ervaringen zijn in het algemeen positief. Wonden blijken sneller te genezen en pijnklachten nemen af. Echter om de werkelijke waarde van autologe groeifactoren te onderzoeken dient verder onderzoek plaats te vinden. De onderzoeksvraag luidt: leidt het gebruik van autologe groeifactoren bij patiënten met diabetisch voetulcera, waar conventionele therapieën falen, tot een stimulering van het wondgenezingsproces?

Om antwoord op deze vraag te krijgen is eerst uitgebreid literatuuronderzoek gedaan. Diverse studies tonen aan dat, daar waar conventionele therapieën falen, het gebruik van autologe groeifactoren leidt tot volledige wondgenezing. Ook is aangetoond dat autologe groeifactoren een positief effect hebben op de reductie van pijnklachten. In een prospectieve, randomized, controlled, blinded, multicenter clinical study van Driver et al. in 2006 is bij een grote populatie patiënten aangetoond dat het gebruik van autologe groeifactoren bij diabetisch voetulcera niet enkel leidt tot meer kans op een volledige wondgenezing maar ook de kans op amputaties doet afnemen. Alle onderzoeken in de literatuurstudies zijn van goede kwaliteit en bevestigen dat het gebruik van autologe groeifactoren in de dagelijkse praktijk nieuwe mogelijkheden biedt.

In 2008 wordt in Ziekenhuis Zeeuws-Vlaanderen gestart met een praktijkonderzoek. Om goed onderzoek te doen is een multidisciplinaire aanpak noodzakelijk. Randvoorwaarden als steun vanuit het management, behandelruimtes, financiën en richtlijnen zijn belangrijk om het onderzoek goed te laten plaatsvinden. Daar waar osteomyelitis, infectie, necrose en arteriële insufficiëntie vaak als exclusiecriteria worden gehanteerd zal in het onderzoek iedere patiënt worden behandeld. Mits besproken in het multidisciplinaire overleg en rekening houdend met de prognose van de patiënt. Aan de hand van de Texasclassificatie zal

een indeling worden gemaakt naar de ernst van de wonden zodoende de resultaten afhankelijk van de ernst te kunnen evalueren. Resultaten worden gemeten aan de hand van digitale fotografie, het meten van het wondoppervlak door middel van een meetlat en het meten van de pijn door middel van de visueel analoge schaal. Onderzoek heeft aangetoond dat dit valide instrumenten zijn om evaluatie mogelijk te maken.

Gezien het geringe aantal patiënten in Ziekenhuis Zeeuws-Vlaanderen is het niet mogelijk de patiënten onder te verdelen in een interventie en controle groep. Er zijn inmiddels plannen om samen met het Erasmus MC en een aantal andere instellingen het onderzoek uit te breiden, zodat bovengenoemde verdeling wel mogelijk is en zodoende een beter beeld ontstaat.

## **Abstract**

A wound is a breach in the natural cohesion of the body material. A chronic wound starts, when the wound healing process stagnates. A common example is the diabetic foot ulcer. As a result of a too high glucose level in the blood arises irreparable damage to the vascular and the nerves system. In spite of the attention for prevention, 15 % of the diabetic patients develop a foot wound. 50% of all the patients who has had an amputation of a part of the leg is diabetic. Patients with diabetic foot problems are a major cost for the healthcare system. Although prevention is very important, it is still needed to keep searching for new methods to cure such wounds. One of the methods is to apply **autologous platelet gel**.

In the hospital "ZorgSaam Zeeuws-Vlaanderen" one started in 2004 with this method for treatment of chronic wounds on a regular base. The intervention is to apply every 2 weeks the patients own trombocytes in the wound bed. The intention is to reduce the pain and the wound surface and vascularisation of the wound bed.

The results in general are positive. Wounds appear to heal faster and pain complaints decrease. However, to examine the real value of autologous platelet gel, there has to be a good and thorough research. The main question is: 'Will the use of autologous platelet gel on patients with diabetic foot ulcers, there where the conventional methods fail, lead to a stimulation of the healing process?'

To answer this question, there has been very thorough literature-study. Several study's prove that, there where the conventional methods fail, the use of autologous platelet gel leads to a complete healing of the wound. Also one has proved that autologous platelet gel has a positive effect on reducing pain complaints. In a prospective, randomized, controlled, blinded, multicenter clinical study of Driver on a big population of patients, it is proved that the use of autologous platelet gel at patients with diabetic foot ulcers not only leads to a better chance of a fully recovery, but also decreases the chance for an amputation. All study's are of very good quality and they all confirm that the use of autologous platelet gel offers new possibilities.

In 2008 the hospital `ZorgSaam Zeeuws-Vlaanderen` will start research. To practice good research, a multidisciplinary approach is necessary. Conditions, such as support from the management, treatment facilities, finance and directions are very important to succeed the research. It is common that osteomyelitis, infection, necrotic and arterial-insufficient foot are treated as exclusion criteria. However, in this research every patient will be treated, provided that they are discussed in the multidisciplinary deliberation and that the forecast of the patient has been taken into account. On the basis of the "Texas classification" there will be a classification for the gravity of the wounds, to evaluate the results depending on the gravity.

Results will be measured by digital photography, by measuring the wound surface per ruler, and by measuring the pain by visual analogue scale. Research has shown that these are good instruments to enable good evaluation.

Because in the hospital 'ZorgSaam Zeeuws-Vlaanderen' there are little patients, it is not possible to divide them in an intervention group and a control group. There are plans to expand the research together with the Erasmus MC and several other hospitals, to make it possible to divide the patients in different groups to achieve a better representation.

## **Inhoudsopgave**

Voorwoord	pag. 2
Samenvatting	pag. 3
Abstract	pag. 5
Inhoudsopgave	pag. 7

### **Hoofdstuk 1: inleiding**

1.1. Chronische wonden	pag. 8
1.2. Diabetes	pag. 9
1.3. Groeifactoren	pag. 12

### **Hoofdstuk 2: onderzoeksvraag en interventie**

2.1. Onderzoek- en deelvragen	pag. 14
2.2. Interventie	
2.3. Beoogde resultaten	pag. 15

### **Hoofdstuk 3: literatuuronderzoek**

3.1. Toepassing van autologe groeifactoren bij chronische wonden	pag. 16
3.2. Toepassing van autologe groeifactoren bij diabetisch voetulcera	pag. 18
3.3. Toepasbaarheid van autologe groeifactoren in de dagelijkse praktijk	pag. 21

### **Hoofdstuk 4: onderzoeksopzet en –meetinstrumenten**

4.1. Randvoorwaarden voor onderzoek	pag. 24
4.2. Onderzoeksopzet	pag. 25
4.3. Meetinstrumenten ter beoordeling van het wondgenezingsproces	pag. 26
4.4. Toepasbaarheid meetinstrumenten in de dagelijkse praktijk	pag. 29
4.5. Pijnmeting door middel van Visueel Analoge Schaal	pag. 30

<b><u>Hoofdstuk 5: Discussie</u></b>	pag. 31
--------------------------------------	---------

### **Literatuurlijst**

## **Hoofdstuk 1: inleiding**

### **1.1 Chronische wonden**

Een wond is elke verbreking in de natuurlijke samenhang van een weefsel. Bij verwonding probeert ons lichaam zo snel als mogelijk de continuïteit van het weefsel te herstellen. Bij oppervlakkige verwonding beschikt ons lichaam over een vermogen tot regeneratie. Het eindresultaat van dit soort wonden is dan ook perfect: geen littekens en een exact herstel naar wat het ooit was. Bij defecten waarbij weefselverlies is opgetreden kan dit niet en zal het lichaam proberen het verloren gegane weefsel te vervangen door wat je vulmiddel zou kunnen noemen: het granulatieweefsel. Dit leidt wel tot littekens, maar belangrijker lijkt het toch om dicht te gaan (bron: [www.woundmanagement.nl](http://www.woundmanagement.nl)).

Daar waar het wondgenezingsproces stagneert ontstaan chronische wonden. Normaal geneest een wond zodra de oorzaak van de verwonding is verdwenen, maar als de oorzaak niet verdwijnt treedt er geen wondgenezing op. Het wondgenezingsproces zit vast in een vicieuze cirkel van herstel en afbraak. Weefseldestructie, chronische ontsteking en pogingen tot herstel houden elkaar min of meer in de wurggreep. Voor een goed begrip van het ontstaan van chronische wonden kijken we eerst naar het proces van beschadiging en genezing van de huid. In het haperen van dit proces ligt immers de oorzaak van de chronische wond.

Chronische wonden zijn meestal geassocieerd met onderliggende medische problemen. Ze zijn voornamelijk terug te vinden bij diabetes, veneuze en arteriële insufficiëntie, immobiliteit, oudere leeftijd, slechte en beperkte voeding, steroïdenbehandeling, immuun suppressie, radiotherapie en oedeem. In België wordt de prevalentie van chronische wonden geschat op 150.000 patiënten (Belgische kamer van volksvertegenwoordigers, 2006) (1). Door de verouderde bevolking in de meeste Westerse landen en de gestegen prevalentie van chronische ziekten zoals diabetes, zal het aantal patiënten en de economische weerslag van deze wonden stijgen en oncontroleerbaar toenemen indien deze niet adequaat worden behandeld (Belgische kamer van volksvertegenwoordigers, 2006) (1).

Ongunstige resultaten van slecht wondmanagement hebben een grote weerslag op de patiënt, zijn omgeving en de gezondheidszorg. Een goede behandeling van chronisch wonden is dan ook zeer belangrijk. Zo kan worden vermeden dat wonden gedurende vele maanden of zelfs jaren blijven bestaan. Door een betere wondbehandeling neemt de frequentie van verbandwissels en het bezoek van en/of aan de (wijk)verpleegkundige af. Belangrijk is dat de hulpverleners op de hoogte zijn van de laatste ontwikkelingen op het gebied van de wondzorg.



In de behandeling van chronische wondzorg ziet men de laatste decennia vele ontwikkelingen. Door de medische vooruitgang is het steeds meer mogelijk om de steeds ouder wordende patiënt met minimaal invasieve technieken te helpen. Met andere woorden de oorzaak van de wond te behandelen. De intrede van de moderne wondbehandelingsverbanden en vacuümtherapie biedt ook diverse voordelen met in de eerste plaats patiëntencomfort. De laatste ontwikkelingen, zoals onder andere de autologe groeifactoren, richten zich op het wondgenezingsproces op celniveau.

Echter ondanks de vele ontwikkelingen is er nog geen ideale wondbedekker die bij iedere wond leidt tot een volledige wondsluiting. Verder blijft het moeilijk wetenschappelijk bewijs te leveren voor de meerwaarde van de diverse wondbehandelingproducten. Het wondgenezingsproces lijkt daarvoor te dynamisch en complex. Het blijft wachten op een product dat de geweldige en complexe functies van de huid kan vervangen. (bron: [www.woundmanagement.nl](http://www.woundmanagement.nl)). In deze eindopdracht wordt een onderzoeksopzet beschreven naar het effect van autologe groeifactoren op het genezingsproces bij diabetisch voetulcera.

### **1.2 Diabetes**

Diabetes is een ernstige, tot op heden ongeneeslijke chronische ziekte die zich gestaag uitbreidt. In totaal zijn er in Nederland naar schatting 850.000 mensen met diabetes. Jaarlijks wordt in Nederland bij ca. 70.000 mensen diabetes geconstateerd ([www.diabetesfonds.nl](http://www.diabetesfonds.nl)). Deze aandoening, die gekenmerkt wordt door een verhoogde concentratie van het bloedglucose, kan leiden tot onherstelbare schade aan het vasculaire en nerveuze systeem van het lichaam waardoor zich laattijdig chronische complicaties ontwikkelen. Deze complicaties zijn het gekende hart- en vaatlijden, diabetische retinopathie, nefropathie, perifere neuropathie en de diabetische voet (De Vliegheer, 2004) (2). Bijna 15% van alle diabetici ontwikkelt een diabetische voet. Van alle patiënten waarbij een amputatie van het onderbeen wordt uitgevoerd is 50% diabeet. Een amputatie wordt in 85% van de gevallen voorafgegaan door een diabetisch ulcus (De Vliegheer, 2004) (2).

Diabetische voetproblemen zijn een voornaam reden van ziekenhuisopname. De opnameduur is gemiddeld dubbel zo lang als voor eender welke andere reden. De kosten voor diabetisch voetproblemen zijn dan ook een belangrijke belasting voor de gezondheidszorg. Met de leeftijd en duur van diabetes neemt de prevalentie van amputaties toe (De Vliegheer, 2004) (2).

De diabetische voet omvat een gamma van letsels en afwijkingen die het resultaat zijn van anatomische en pathologische wijzigingen in de onderste ledematen ten gevolge van diabetes mellitus. Deze wijzigingen zijn een combinatie van perifere neuropathie, perifeer vaatlijden en limited joint mobility (beperkte gewrichtsbewegelijkheid).

### Perifere neuropathie

Beschadiging van het nerveuze systeem heeft invloed op de sensorische, motorische en autonome functie. Aantasting van de sensorische zenuwen veroorzaken een vermindering van gevoel. Hierdoor vermindert het gevoel voor pijn, druk en temperatuursverschillen. Huidletsels kunnen zich zonder pijnklachten manifesteren. Motorische neuropathie leidt tot spierverswakking en atrofie van de kleine voetspiertjes. De voet neemt een klauwstand aan. Hierdoor ontstaan gebieden met zeer hoge druk. Dit is voornamelijk waar te nemen op de matatarsaalkoppen en de teenpunten. Het gevolg is vorming van drukeelt en drukulcera. Autonome neuropathie leidt tot een minder goede doorbloeding van de huid. De soepelheid gaat verloren, de huid wordt dik, hard en droog. Kloven zijn vaak het gevolg (De Vliegheer, 2004) (2).

### Perifeer vaatlijden

Perifeer vaatlijden is een belangrijke factor voor de kans op wondgenezing. Doorbloedingsstoornissen onderscheiden zich op twee niveaus; macroangiopathie en microangiopathie. Macroangiopathie wijst op vernauwingen en occlusie van de grote bloedvaten. Symptomen zijn claudicatio intermittens, rustpijn en necrose van niet doorbloede gebieden. Deze wijzigingen, atherosclerose genoemd, ontstaan door een accumulatie van lipoproteïnen in de vaatwand, wijzigingen in de intima en beschadiging van het endotheel (Schaper, 1996) (3)

Bij microangiopathie gaat het om een beschadiging van de vaatwand die leidt tot microvasculaire sclerose, zowel in de arteriolen als de capillairen. Het gevolg is een verminderde uitwisseling van voedingstoffen, verminderde afvoer van afvalstoffen, verminderd vermogen tot herstel en minder afweer tegen infecties (Tooke, 1996) (4).

### Limited joint mobility

Limited joint mobility of fibrositis is een verstijving van de bindweefselstructuren rond de gewrichten en gaat gepaard met pijnklachten, vermoeidheid en stijfheid. Dit manifesteert zich ter hoogte van het eerste metatarsaal-falangaal gewricht waardoor het gangpatroon verandert. Indien dit gepaard gaat met neuropathie zal de patiënt de verhoogde druk die ontstaat niet opmerken en ontstaat er een drukletsel. Dit situeert zich hoofdzakelijk aan de basis van de eerste straal (De Vliegheer, 2004) (2).

Aangezien de diabetische voet een multifactoriële pathologie betreft is het van belang dat de behandeling multidisciplinair wordt aangeboden. Het diabetisch voetenteam dient dan ook te bestaan uit een internist, diabetische verpleegkundige, revalidatiearts, orthopedisch schoenenmaker, podotherapeut, neuroloog, gipsverbandmeester, huidarts, vaatchirurg en een wondverpleegkundige. Als het gaat om een gevolg van diabetes is het essentieel om een zo optimaal mogelijke diabetes regulatie na te streven en zich niet enkel te beperken tot een lokale wondbehandeling.

Het genezingsproces en het al dan niet geïnfecteerd zijn van een wond hebben een sterk effect op de regulatie van de glucosespiegel in het bloed en omgekeerd (De Vliegheer, 2004) (2). Belangrijk hiernaast is om met het multidisciplinaire team inzicht te krijgen in de metabole en vasculaire toestand, laboratoriumgegevens in verband met wondkweken, nierfuncties, leverfuncties, de voedingstoestand van de patiënt, enzovoort. Nog belangrijker is te kijken of de wonden niet zijn ontstaan door slecht zittend schoeisel. Aangepast schoeisel kan een enorme bijdrage leveren in de genezing van de wond (De Vliegheer, 2004) (2). Minstens even belangrijk is om inzicht te krijgen in sociaal-economische achtergrond van de patiënt. De leefomgeving, mantelzorg, inzicht in het ziekteproces en therapietrouw zijn van essentieel belang voor het streven naar wondgenezing.

Wat betreft de lokale wondbehandeling is van belang dat eerst gestreefd wordt om de oorzaak weg te nemen. De graad in Wagner-classificatie wordt bepaald. Het bepalen van de Wagner-classificatie is van belang om de ernst van de wond in te schatten. Bij graad 2 en 3 is een goed chirurgisch débridement belangrijk. Bij graad 4 en 5, waarbij vaak bot en pezen bloot liggen, is een uitgebreide vasculaire screening nodig om revascularisatie mogelijkheden na te gaan of om het amputatieniveau te bepalen.

Bij diabetisch voet wonden moet men er steeds rekening mee houden dat er een infectie op kan treden. Aangeraden wordt dan ook om diabetisch voetwonden te behandelen als geïnfecteerde wonden (De Vliegheer, 2004) (2). Als laatste is het belangrijk om het wondaspect te bepalen. Een belangrijk aandachtsgebied is dat diabetische voet wonden vaak worden omgeven door eelt. Eelt ontstaat door plaatselijk hoge druk veroorzaakt door slecht schoeisel. Door het eelt is de werkelijke grootte en diepte van de wond moeilijk te bepalen. Belangrijk is dan ook om het eelt te verwijderen zodoende geheel de wond te kunnen observeren, beoordelen en behandelen. Om nieuwe vorming van eelt te voorkomen dient men de patiënt te voorzien van goed schoeisel zodat de druk optimaal wordt verdeeld over de gehele voet of geen druk wordt uitgeoefend ter plaatse van de wond.

Een wond kan diep of oppervlakkig zijn, granulerend, fibrineus of necrotisch, nattend of droog zijn. Aan de hand van het WCS-classificatiesysteem kan een wondverband worden gekozen (De Vliegheer, 2004) (2). Hierbij gaat men uit van het creëren van een vochtig wondmilieu waardoor de wond in optimale omstandigheden kan genezen. Ontwikkelingen hebben ervoor gezorgd dat er tal van wondverbanden op de markt zijn gekomen. Laatste ontwikkelingen richten zich vaak op het beïnvloeden op celniveau.

### **1.3. Groeifactoren**

Steeds meer wordt bekend over de rol die groeifactoren spelen in de wondgenezing. Groeifactoren worden steeds meer gezien als de dirigenten van het wondgenezingsproces. Groeifactoren zijn eiwitten die onder meer door bloedplaatjes, tijdens het stollingsproces, in de wond worden losgelaten. Het betreffen onder andere de volgende groeifactoren: platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor (TGF), epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor (FGF), insulin growth factor (IGF) en de platelet derived angiogenesis factor (PDAF). Allen hebben zij een rol in één of meerdere fasen van de wondgenezing (zie tabel 1) ([www.bu.edu.woundbiotech](http://www.bu.edu.woundbiotech)).

Tabel 1: Partial list of growth factors used to accelerate the repair of chronic wounds.

<b>Factor</b>	<b>Cell or Tissue of Origin</b>	<b>Selected Target Cells or Tissue</b>	<b>Selected Stimulatory (S) or Inhibitory (I) Actions</b>	<b>Clinical Trials</b>
<b>EGF</b>	macrophages, monocytes	epithelium, endothelial cells	S: proliferation of keratinocytes, fibroblasts, and endothelial cells. S: keratinocyte migration.	venous ulcers
<b>FGF</b>	monocytes, macrophages, endothelial cells	endothelium, fibroblasts, keratinocytes	S: proliferation of endothelial cells, keratinocytes, and fibroblasts. S: chemotaxis, ECM	diabetic ulcers, venous ulcers, pressure ulcers
<b>GM-CSF</b>	macrophages, fibroblasts, endothelial cells	hematopoietic, inflammatory cells, neutrophils, fibroblasts	S: chemotaxis of endothelial cells, inflammatory cells S: keratinocyte proliferation, activation of neutrophils	venous and arterial ulcers
<b>HGH</b>	pituitary gland	hepatocytes, bone, fibroblasts	S: IGF-1 production	venous ulcers
<b>IL-1</b>	lymphocytes, macrophages, keratinocytes	monocytes, neutrophils, fibroblasts, keratinocytes	S: monocytes, neutrophils S: macrophage chemotaxis	pressure ulcers
<b>PDGF</b>	platelets, macrophages, neutrophils, smooth muscle cells	fibroblasts, smooth muscle cells	S: proliferation of smooth muscle cells and fibroblasts S: chemotaxis S: ECM, contraction	diabetic ulcers, pressure ulcers
<b>TGF-β</b>	platelets, bone, most cell types	fibroblasts, endothelial cells, keratinocytes, lymphocytes, monocytes	S: ECM, fibroblast activity S: chemotaxis I: proliferation of keratinocytes, endothelial cells	venous ulcers, pressure ulcers

Een belangrijk kenmerk van chronische wonden is de slechte doorbloeding van het weefsel. Door de slechte doorbloeding is er weinig aanvoer van zuurstof en nutriënten die onmisbaar zijn om weefsel in een goede conditie te houden. Er treedt zelden een acute bloeding op waardoor er geen groeifactoren vrijkomen uit de bloedplaatjes. Er treedt geen kickstart op van het wondgenezingsproces. De behandeling moet er steeds uit bestaan om te streven naar een betere doorbloeding (revascularisatie) of een gezond wondbed (necrosectomie) waar cellen zich makkelijk in kunnen verplaatsen. Toch blijkt dit niet altijd voldoende om een

kickstart te geven aan het wondgenezingsproces. De vraag dringt zich op of er een mogelijkheid is om op een andere wijze meer groeifactoren in de wond te krijgen en zo een kickstart te verkrijgen.

Uit diverse onderzoeken blijkt steeds meer dat het plaatsen van hoge concentraties autologe groeifactoren in het wondbed leidt tot een betere wondgenezing (Mazucco et al. 2004, Driver et al. 2006, McAleer et al. 2006). Ook daar waar conventionele therapieën falen. Tevens blijkt uit onderzoek dat het toepassen van autologe groeifactoren leidt tot een reductie van pijn (Crovetti et al, 2003) (5).

Dit laatste is zeer belangrijk daar niet zozeer de wond maar vaker nog de pijn de belangrijkste klacht is van de patiënt. Gevolg is een verstoorde nachtrust, moeheid en een mindere eetlust. Factoren die van invloed zijn op het wondgenezingsproces. Verder ziet men dat het gebruik van pijnmedicatie vaak leidt tot een suffe en in uiterste gevallen verwarde patiënt. Indien het toepassen van autologe groeifactoren invloed heeft op de pijnsensatie zou dit betekenen dat de patiënt minder pijnmedicatie hoeft te gebruiken.

## **Hoofdstuk 2: onderzoeksvraag, interventie en beoogde resultaten**

### **2.1. Onderzoek- en deelvragen**

#### Onderzoeksvraag:

*"Leidt het gebruik van autologe groeifactoren bij diabetisch voetulcera, bij patiënten waar conventionele therapieën falen, tot een stimulering van het wondgenezingsproces?"*

#### Deelvragen:

- *"Leidt het gebruik van autologe groeifactoren bij diabetisch voetulcera tot een betere vascularisatie van het wondbed?"*
- *"Leidt het gebruik van autologe groeifactoren bij diabetische voetulcera tot een reductie van het wondoppervlak?"*
- *"Leidt het gebruik van autologe groeifactoren bij diabetisch voetulcera tot een reductie van de pijnklachten?"*

### **2.2. Interventie**

Door autologe groeifactoren te isoleren, kunnen ze worden ingezet als "verband" op een wond. Een hoge concentratie autologe groeifactoren kan worden verkregen door bijvoorbeeld gebruik te maken van het Gravitational Separation Systeem (GPS) van de firma Biomet. Op eenvoudige wijze wordt autoloog bloed van een patiënt verwerkt, zodat met name een hoge concentratie van trombocyten en fibrinogeen, ook genoemd Platelet Rich Plasma (PRP), wordt verkregen.

Een volwassene heeft in het bloed ongeveer 150.000 – 300.000 trombocyten per mm<sup>3</sup> bloed, men spreekt dan van de zogenaamde "trombocyten baseline". Het criterium voor een effectief (natuurlijk) weefselherstel is dat minimaal 3 keer deze trombocyten baseline bereikt wordt ([www.biomet.nl](http://www.biomet.nl)). Door middel van het GPS systeem is het mogelijk om 7 tot 8 keer de trombocyten baseline te bereiken, waarbij ongeveer 80% van de trombocyten nog volledig intact zijn. Enkel intacte trombocyten kunnen hun groeifactoren vrijmaken. Voor het vrijkomen van de groeifactoren is trombine nodig. Voor de vorming van trombine wordt 10cc bloedplasma uit de scheidingskamer gebruikt. Dit wordt in een container gemengd met 11cc trombine reagens. Na het af en toe te schudden en 25 minuten te laten rusten is gemiddelde opbrengst trombine ongeveer 7cc.

De kwaliteit van autologe groeifactoren is sterk afhankelijk van het aanwezige fibrinogeen, de hoeveelheid bloedvocht en de kwaliteit van de trombine. Allen spelen zij een belangrijke rol in het stollingsproces en de van bloedvocht in het wondbed. Platelet Rich Plasma (PRP) bevat naast trombocyten, witte bloedcellen, fibrinogeen ook een kleine hoeveelheid rode bloedcellen en bloedplasma. Bij het stollingsmechanisme vindt een natuurlijke contractie van het stolsel plaats. De trombocyten degranuleren waarbij alfa-granules vrijkomen waaruit de groeifactoren worden uitgescheiden. Het bloedvocht wordt door het wondbed geresorbeerd ([www.biomet.nl](http://www.biomet.nl)).

De hoeveelheid van verschillende bloedcomponenten zal variëren per patiënt en de totale opbrengst is mede afhankelijk van de hematocrietwaarde in het bloed. De enige vaste hoeveelheid is dat 54cc bloed gemengd wordt met 6cc citraat (antistolling) in een scheidingskamer van het GPS-systeem. Bij een gemiddelde hematocrietwaarde zal na gebruik van het GPS systeem ongeveer 20-25cc bloedplasma en 6-7cc Platelet Rich Plasma als bruikbare bloedcomponenten beschikbaar zijn. De hoeveelheid rode bloedcellen is niet belangrijk, dit wordt weggegooid met de scheidingskamer.

Om autologe groeifactoren te verkrijgen wordt het trombine gemengd met Platelet Rich Plasma, de verhouding is 1 op 10. Om dit te verkrijgen wordt een dubbel spuitsysteem gehanteerd waarmee het bloedplaatjesconcentraat op de wond kan worden aangebracht. Bij een oppervlakkige wond kan het concentraat eerst in een bakje worden gemengd waardoor hij na stolling makkelijker in de wond is aan te brengen. De feitelijke gelvorming duurt ongeveer 45-60 seconden. Na het aanbrengen van de bloedplaatjes en indien gelvorming heeft opgetreden wordt de wond afgedekt met een zalfgaas en absorberend wondverband. Het zalfgaas zorgt er in eerste instantie voor dat de bloedplaatjes niet in het absorberend verband worden opgenomen.

### **2.3. Beoogde resultaten**

Platelet gel zal worden toegepast bij die patiënten waarbij andere therapieën falen. Het doel is reductie van pijn en wondoppervlak en/of een betere vascularisatie van het wondbed. De effecten worden wekelijks gemeten door digitale fotografie (vascularisatie wondbed), het opmeten van het wondoppervlak (reductie wondoppervlak) en de visueel analoge schaal (reductie pijn). De behandeling zal twee wekelijks worden uitgevoerd met als doel 100% wondgenezing. In samenspraak met de specialist en de patiënt zal worden geëvalueerd of verdere behandeling met autologe groeifactoren zinvol is.

### **Hoofdstuk 3: literatuuronderzoek**

In de literatuur is steeds meer terug te vinden over de toepassing van autologe groeifactoren bij chronische wonden. Waar het tot enkele jaren geleden kleine onderzoeken betrof ziet men nu steeds meer goed opgezette studies waarin de resultaten worden vergeleken tussen een interventie en controle groep. In dit hoofdstuk wordt stilgestaan bij wat anno 2007 in de literatuur wordt beschreven over de toepassing van autologe groeifactoren bij chronische wonden. De literatuurstudie is verdeeld in enerzijds het gebruik van autologe groeifactoren bij chronische wonden, anderzijds het gebruik van autologe groeifactoren bij specifiek diabetes voetulcera.

#### **3.1 Toepassing van autologe groeifactoren bij chronische wonden**

Luboschitz et al. (6) heeft in 2003 in het tijdschrift Journal of Trombosis and hemostasis een onderzoek gepubliceerd over het toepassen van autologe groeifactoren bij chronische wonden aan de onderste extremiteiten. Het onderzoek betreft een kleine groep van 8 patiënten waarbij 3 maal per week autologe groeifactoren op de wond worden geplaatst. De wonden zijn minstens 12 weken aanwezig. Het uitgangspunt is een volledige wondsluiting. Luboschitz komt tot de conclusie dat, waar de 1<sup>ste</sup> 12 weken conventionele behandeling geen verbetering laat zien, de toepassing van autologe groeifactoren leidt tot volledige wondgenezing. Tevens wordt geconcludeerd dat het een eenvoudige behandelmethodede betreft die poliklinisch kan plaatsvinden waardoor de patiënt niet opgenomen hoeft te worden. Een verder ingrijpen in een ziekenhuissetting wordt vermeden.

Crovetti et al. (5) heeft in 2003 een uitgebreider onderzoek gepubliceerd. Het betreft een groep van 24 patiënten met chronische wonden aan de onderste extremiteiten. De exclusiecriteria zijn wondinfectie, cellulitis, vasculaire insufficiëntie en/of osteomyelitis. Allen hebben zij een wond die mits oorzakelijke behandeling als revascularisatie en het gebruik van conventionele verbandmaterialen geen vooruitgang boekt. Het evalueren van het wondgenezingsproces vindt plaats door middel van het meten van het wondoppervlak, de mate van vorming granulatieweefsel en de afwezigheid van infectie. Het resultaat was dat bij 9 patiënten, waarbij conventionele therapie geen succes had, na gemiddeld 10 behandeling met autologe groeifactoren de wond volledig is gesloten. Bij 7 andere patiënten is een reductie van het wondoppervlak opgetreden van meer dan 50%, bij 2 minder dan 50%. Bij 4 patiënten is de behandeling gestopt vanwege osteomyelitis of cellulitis. De conclusie van de onderzoekers is dat autologe groeifactoren een positief effect hebben op het behandelen van chronische wonden daar waar conventionele therapie faalt. Opvallend in het onderzoek is dat met het aanbrengen van autologe groeifactoren een reductie van de pijnklachten optrad. Hun advies is om autologe groeifactoren goed te indiceren, dit kan door een multidisciplinaire aanpak met de vaatchirurg, dermatoloog, bacterioloog en (transfusie)verpleegkundige.



In augustus 2003 is in het ENT-ear, nose en throat journal een onderzoek gepubliceerd van J.L. Henderson et al. (7) naar het gebruik van autologe groeifactoren bij brandwonden op varkens. De studie liet zien dat het gebruik van autologe groeifactoren, in vergelijking met het principe van vochtig wondmilieu, de wondgenezing stimuleert. Men zag een stimulatie van het inflammatoire proces waarna een snelle vorming van granulatieweefsel. De conclusie was dat autologe groeifactoren een positief effect hebben op het sneller vormen van bloedvaatjes, het beperkt de proliferatie van fibroblasten en versnelt de collageen productie. Echter bleek de behandeling niet te leiden tot een versnelling van het re-epithalisatieproces. De onderzoekers gaan er vanuit dat autologe groeifactoren een toekomst hebben in de behandeling van brandwonden daar het goed doorbloede wondbed een goede basis is voor het plaatsen van huidtransplantaten.

In 2004 werd in het tijdschrift Transfusion een onderzoek gepubliceerd welke is uitgevoerd door Mazzucco et al. (8) In het onderzoek werden 2 groepen patiënten onderzocht; enerzijds patiënten met een wond aan het sternum na een hartoperatie, anderzijds patiënten met necrotiserende ulcera aan de onderste extremiteiten. Beide onderzoeksgroepen worden vergeleken met de controle groep waarin behandeld wordt met conventionele therapie. De controle van de interventie- en controlegroep bestaat uit de snelheid van wondgenezing, de verpleegduur en de het tijdsbestek voordat reconstructie door middel van plastische chirurgie kan plaatsvinden. Het betreft een retrospectief onderzoek waarbij de resultaten met autologe groeifactoren worden vergeleken met conventionele therapieën in het verleden. Bij de behandeling van wonden aan het sternum met autologe groeifactoren ziet men een volledige wondgenezing na 3,5 weken met een gemiddeld verblijf in het ziekenhuis van 31,5 dagen. Bij de conventionele groep ziet men een volledige wondgenezing na 6 weken met een gemiddeld verblijf in het ziekenhuis van 52,5 dagen. Bij patiënten met necrotiserende ulcera ziet men na de behandeling met platelet gel dat patiënten gemiddeld 15 weken later geholpen kunnen worden door de plastisch chirurg. In de controlegroep met conventionele therapie ziet men dat dit slechts kan na 35,5 weken. Het onderzoek toont een duidelijke meerwaarde aan van het gebruik van autologe groeifactoren bij sternum wonden en necrotiserende ulcera.

Planinsek & Lunder (9) hebben in 2005 heeft in Slovenië onderzoek gedaan naar het gebruik van autologe groeifactoren bij patiënten met een veneus ulcus waarbij conventionele therapie niet succesvol is. De exclusiecriteria zijn een wondinfectie en een arm-enkel index < 0.8. Het wondoppervlak werd bedekt met autologe groeifactoren en bedekt met collageen verbanden. Tevens wordt compressietherapie toegepast. Om de 7 tot 10 dagen wordt de behandeling herhaald totdat de wond volledig is genezen. Het resultaat is dat in vergelijking met de conventionele behandeling ulcera behandeld met autologe groeifactoren sneller helen. De conclusie van de onderzoeker, ondanks de kleine onderzoeksgroep, is dat het gebruik van autologe groeifactoren bij veneuze ulcera perspectief biedt voor de toekomst. Verder onderzoek wordt dan ook aanbevolen.

Aminian et al. (10) heeft in 2003 onderzoek gedaan naar het gebruik van autologe groeifactoren bij decubitusletsels. Het betreft een randomized designer therapeutic clinical trial. Vijftien patiënten, in het bezit van 20 decubitusletsels, zijn gerandomiseerd in een interventie en controlegroep. Gedurende 2 weken worden elf wonden dagelijks behandeld met autologe groeifactoren, 9 wonden met de standaard wondproducten. Beide groepen zijn goed ingedeeld, er is geen significant verschil in leeftijd, bloedwaarden, therapieduur en grote, lengte en diepte van de wond. Aan het eind van de studie is de wond bij vier patiënten in de interventiegroep volledig genezen, bij de andere wonden uit de interventiegroep is een duidelijke reductie van het wondvolume. In de controle groep is slechts bij één wond een reductie in wondvolume te zien. Het onderzoek maakt de onderliggende pathologie inzichtelijk, opvallend is dat ondanks nierinsufficiëntie en/of sepsis wonden behandeld met autologe groeifactoren wel genezen, met een conventionele therapie niet. De eindconclusie van de onderzoekers is dat het toepassen van autologe groeifactoren bij decubitusletsels, in tegenstelling tot het toepassen van conventionele verbanden, leidt tot een snellere wondgenezing.

### **3.2. Toepassing van autologe groeifactoren bij diabetisch voetulcera**

Saldamacchia et al. (11) onderzocht het gebruik van autologe groeifactoren bij diabetische voetulcera. In een onderzoek in 2004 gepubliceerd werd een vergelijking gemaakt tussen 2 groepen van 7 patiënten, een groep met een conventionele behandeling en een groep met een zelfde conventionele behandeling en het gedurende 5 weken wekelijks aanbrengen van autologe groeifactoren. Wekelijks wordt de wond geëvalueerd door een onderzoeker die niet op de hoogte is van de gekozen behandeling. In het begin van het onderzoek en na 5 weken wordt het wondoppervlak gemeten door middel van een meetlat en een vastgesteld protocol. Ondanks de kleine onderzoeksgroep blijkt uit de resultaten dat het wondoppervlak bij de interventiegroep significant hoger is dan in de controle groep met enkel de conventionele behandeling. Van de 7 ulcera zijn na 5 weken behandeling met autologe groeifactoren er 2 compleet genezen. Bij de andere 5 ulcera is een duidelijke afname te zien van het wondoppervlak (gemiddeld 27,3 tot 8 cm<sup>2</sup>). In de controlegroep is er bij 1 ulcus een volledige genezing, de andere 6 ulcera vertonen bijna geen afname in wondoppervlak (gemiddeld 17 tot 16,2 cm<sup>2</sup>). Het aandeel van volledige genezing en meer dan 50% reductie van het wondoppervlak is bij de behandeling met autologe groeifactoren 71% ten opzichte van 29% bij de conventionele behandeling. Het onderzoek, hoe beperkt dan ook, toont aan dat een behandeling met autologe groeifactoren, in vergelijking met de conventionele behandelingen, bij diabetes ulcera leidt tot een significant hogere kans op reductie van het wondoppervlak.

In Iran aan het Department of Internal Medicine van de Shiraz University of Medical Sciences is door Aminian et al. in 2003 (12) een klein onderzoek verricht naar het gebruik van autologe groeifactoren. Bij 7 patiënten met in het totaal 12 ulcera wordt gedurende 8 weken 7 wonden behandeld met autologe groeifactoren en 5 wonden met de conventionele therapie. De behandeling met platelet gel vindt dagelijks plaats tot het re-epithalisatieproces volledig heeft plaatsgevonden. De inclusiecriteria voor patiënten zijn; de aanwezigheid van een chronische diabetes ulcera minstens 15 weken, een gecontroleerde glucosespiegel, een normaal aantal bloedplaatjes ( $> 150.000/\text{cu mm}$ ), een negatieve historie van maligniteit en compliance van de patiënt. In het onderzoek participeerden 7 patiënten, 1 patiënt met 4 ulcera, 2 patiënten met 2 ulcera en 4 patiënten met 1 ulcera. Het inrichten van een onderzoeksgroep en controlegroep gebeurde volgens de volgende criteria; indien een patiënt meerdere ulcera heeft wordt de helft behandeld met autologe groeifactoren en de andere helft op de conventionele manier. Het wondoppervlak wordt wekelijks gemeten. Het resultaat is dat na 8 weken van de 7 ulcera behandeld met autologe groeifactoren 4 volledig en 3 voor 90% bedekt zijn met nieuwe epitheel. In de controlegroep is slecht 1 wond na 8 weken voor 50% gereëpithaliseerd. In de onderzoeksgroep was de snelheid van wondsluiting  $0,93 \text{ cm}^2$  per week, in de controlegroep  $0,23 \text{ cm}^2$  per week. Het verschil tussen de snelheid van wondgenezing in de onderzoeksgroep en de controlegroep is significant. De onderzoeker heeft aan dat het een beperkte onderzoeksgroep betreft en de onderzoeksgroep en controlegroep niet geheel gelijk zijn. De onderzoeker neemt onder voorbehoud aan dat de behandeling met autologe groeifactoren een wapen kan zijn voor de toekomst.

In 2006 heeft McAleer et al. (13) nogmaals bevestigd dat het toepassen van autologe groeifactoren bij chronische wonden aan de onderbenen een positief effect heeft op het wondgenezings-proces. Opvallend in het onderzoek is dat bij de 24 patiënten met in totaal 33 wonden, na 6 maanden conventionele behandeling zonder resultaat, eerst een scherp débridement werd uitgevoerd waarna autologe groeifactoren werden aangebracht. Dit werd gevolgd door het om de 2 weken toepassen van autologe groeifactoren. Het betreft een diversiteit aan wonden; drie veneuze ulcera, twee decubitus ulcera maar een zeer grote groep diabetisch voet ulcera. De wonden werden maximaal gedurende tien maanden behandeld. Volledige epithalisatie trad op bij 20 wonden, meer dan 75% reductie van het wondoppervlak bij 3 wonden, tussen de 50% en 74% bij 3 wonden en 25% tot 49% bij 2 wonden. bij 5 wonden trad geen verbetering op. De gemiddelde tijd van volledige wondsluiting is 11,15 weken. De onderzoekers concluderen dat het toepassen van autologe groeifactoren bij wonden aan de onderste ledematen, daar waar conventionele therapieën falen, leidt tot wondgenezing.

In 2006 is in het vakblad *Ostomy/Wound Management* één van de eerste grote gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd over het effect van autologe groeifactoren bij niet helende diabetische voetulcera. Het betreft een prospective, randomized, controlled, blinded, multicenter clinical study uitgevoerd door Driver et al. (14). In totaal werden 129 patiënten gescreend gedurende 7 dagen. De exclusiecriteria was enerzijds een reductie van het wondoppervlak van meer dan 50% tijdens de 7 screeningsdagen, anderzijds de aanwezigheid van infectie, het bloot liggen van bot en pezen, een glucosespiegel van > 12, necrose in de wond en een slechter arteriële doorbloeding. Van de 129 patiënten werden 72 patiënten geïncludeerd. De indeling in de interventie- en controlegroep werd met de computer geloot. De standaard deviatie in leeftijd, glucosespiegel, wondoppervlak en volume is niet significant verschillend in beide groepen. Bij het onderzoek werd bij uitzondering van de behandelaar alle beoordelaars en de patiënt geblindeerd. Ook de patiënt zag niet wat er op de wond werd gedaan. Ook in de controle groep werd bloed afgenomen en bereid, maar niet toegepast. In de controlegroep werd in plaats van autologe groeifactoren een gel (normgel van de firma Mölnlycke) gebruikt. Na 12 weken werden nogmaals een 32-tal patiënten uit de database verwijderd omdat zij niet volledig aan het onderzoeksprotocol voldeden. Beide groepen bleven wel significant vergelijkbaar.

De resultaten van het onderzoek laat zien dat autologe groeifactoren een veilig middel is voor de behandeling van niet genezende diabetisch voet ulcera. Bij een gemiddelde diabetisch voet ulcus ziet men bij de behandeling met autologe groeifactoren, in tegenstelling tot de conventionele therapie, een significant verschil in de reductie van het wondoppervlak. Bij het gebruik van autologe groeifactoren ziet men tweemaal zoveel wonden waarbij een volledige wondgenezing optreedt. De conclusie van de onderzoekers is dat het gebruik van autologe groeifactoren bij diabetisch voet ulcera niet enkel leidt tot meer kans op een volledige wondgenezing maar ook de kans op amputatie doet afnemen.

### **3.3. Toepasbaarheid autologe groeifactoren in de dagelijkse praktijk**

*Welke effecten heeft de behandeling in zowel positieve als negatieve zin?*

Steeds meer onderzoeken tonen een meerwaarde aan van het toepassen van autologe groeifactoren bij chronische wonden. De kans op wondgenezing door het toepassen van autologe groeifactoren in vergelijking met de conventionele behandelingen neemt significant toe. De kans op uitbreiding van de wond, infectie, ziekenhuisopname, necrotectomie en eventueel een amputatie lijkt hierdoor af te nemen. Het toepassen van autologe groeifactoren kan poliklinisch plaatsvinden. Een ziekenhuisopname is niet meer nodig. Belangrijk daar de patiënt in zijn dagelijkse ritme kan blijven wat een positief effect heeft op de regulatie van glucosespiegel in het bloed.

Naast de verhoogde kans op wondgenezing ziet men in enkele onderzoeken dat het gebruik van autologe groeifactoren een positief effect heeft op de pijnbeleving. Pijn is vaak de belangrijkste klacht van de patiënt. De patiënt heeft vaak als eerste wens de afname van pijn, daarna het genezen van de wond. Het is voornamelijk pijn die een belangrijke invloed heeft op de kwaliteit van leven van de patiënt. Pijn leidt tot een mindere nachtrust, een niet fitte patiënt, een ondervoede patiënt, immobiliteit. Allen factoren die het reguleren van de glucosespiegel moeilijker maken. Het gebruik van pijnmedicatie leidt tot een niet fitte, suffe patiënt. In sommige gevallen tot verwardheid en het niet meer kunnen thuis wonen. Indien het gebruik van autologe groeifactoren leidt tot pijnreductie kan worden aangenomen dat de afhankelijkheid van en de gevolgen door het gebruik van pijnmedicatie afneemt.

Opvallend in de onderzoeken is de diversiteit in de frequentie waarmee autologe groeifactoren worden toegepast. Het aanbrengen op de wond van autologe groeifactoren varieert in de frequentie van dagelijks, 3x per week tot om de week. De onderzoeken geven hierin geen uitsluitel. Het is niet aan te tonen dat het vaker aanbrengen van autologe groeifactoren leidt tot een snellere wondgenezing. Het om de 2 weken aanbrengen van autologe groeifactoren lijkt een goed uitgangspunt en haalbaar voor onze praktijk.

Ook de nabehandeling varieert vaak van onderzoek tot onderzoek. Sommige onderzoekers laten het verband een week ter plaatse, andere spoelen na 12 uur de bloedplaatjes weg en vervangen dit door een modern wondverband. Het eindresultaat lijkt hier niet door beïnvloed. Kijkende naar de mogelijkheden in de praktijk en de noodzaak aan evaluatie lijkt het wekelijks bezoeken van de polikliniek een goed startpunt. Wekelijks kan het verband worden gewisseld en het wondgenezingsproces geëvalueerd. Doordat het verband een week kan blijven zitten neemt de afhankelijkheid van de zorgverlener af. Voordelen zijn minder verbandwisselingen die vaak gepaard gaan met pijnklachten tijdens het wisselen of zelfs tot uren na het wisselen van het verband.

Verontrustend in de onderzoeken is het aantal behandelingen met autologe groeifactoren voordat volledige wondgenezing optreedt. Dit varieert van enkele behandelingen tot soms 30 tot 50 behandelingen. Met andere woorden kan het zijn dat een patiënt wekelijks gedurende een heel jaar op de polikliniek dient te verschijnen. Naast de hoge kosten die dit met zich meebrengt wordt men geconfronteerd met het steeds moeilijker kunnen aanprikken van een vene voor bloedafname. Het te frequent afnemen van bloed zou kunnen leiden tot anemie. In onze praktijk zal na iedere behandeling geëvalueerd worden of het zinvol is om de behandeling met autologe groeifactoren te herhalen.

Het meest opvallende in de onderzoeken zijn de strenge exclusiecriteria. Arteriële insufficiëntie, een hoge glucosespiegel, necrose, bloot liggen van bot en pezen, infectie en osteomyelitis zijn factoren die vaak als exclusiecriteria zijn terug te vinden. In onze praktijk spreken we dan over makkelijk te genezen wonden. Wonden die door middel van conventionele therapieën goed zouden moeten genezen. Het is voornamelijk de groep met 1 of meerdere van de exclusiecriteria waar we willen onderzoeken of autologe groeifactoren toch nog kunnen zorgen voor een kickstart van het wondgenezingproces. De vraag is dan ook of bij onze doelgroep, wonden langer dan 3 maanden aanwezig, oorzakelijk niet meer te behandelen en waar conventionele therapieën falen, de meerwaarde van autologe groeifactoren tot uiting komt.

#### *Hoe goed is de kwaliteit van onderzoeken waarin deze effecten zijn vastgesteld?*

Er worden steeds meer onderzoeken verricht naar de behandeling van chronische wonden door middel van autologe groeifactoren. Het zijn allen clinical trials die zich vaak beperken tot kleine aantallen patiënten. Een deel van de onderzoeken betreft een behandeling met autologe groeifactoren daar waar conventionele therapie faalt. Sommige al dan niet met een (gerandomiseerde) controlegroep.

De complexe zorg rondom wonden en het unieke van iedere patiënt maakt randomisatie niet eenvoudig. Ook indien men meerdere wonden bij 1 patiënt vergelijkt wordt het resultaat beïnvloed door de locatie van de wond. De doorbloeding van de extremiteiten speelt hierbij een belangrijke rol. De gehanteerde exclusiecriteria om patiënten wel of niet op te nemen in de onderzoeken zijn veelal duidelijk gekozen. Echter zijn deze in sommige onderzoeken zo streng dat de vraag zich aandient waarom deze wonden, zonder infectie, geen blootliggend bot en pezen, ... niet met een conventionele behandeling genezen.

Opvallend in bijna alle onderzoeken is dat er "te" weinig wordt gezegd over de conventionele behandeling in de controlegroep. Veelal wordt gestreefd naar een vochtig wondmilieu, dit door middel van het dagelijks toepassen van gazen gedrenkt in een zoutoplossing. Er wordt nog weinig gesproken over moderne wondproducten. Moderne wondbehandelingsproducten kunnen langer blijven zitten. Een belangrijk voordeel hiervan is dat het wondgenezingsproces minder wordt gestoord.

De gehanteerde evaluatiecriteria zijn gericht op reeds ontwikkelde meetinstrumenten zoals digitale fotografie, pijmeting en het meten van het wondoppervlak. Er wordt bij enkele onderzoeken gestreefd naar blind onderzoek waarbij evaluatie van het wondgenezingsproces plaats vindt door een onderzoeker die niet op de hoogte is van welke behandeling heeft plaatsgevonden. Echter toont de praktijk aan dat er een duidelijk onderscheid is in het wondaspect afhankelijk van het behandelen met autologe groeifactoren of conventionele therapieën. Bij het gebruik van autologe groeifactoren ziet men nog vaak de aanwezigheid van een stolsel of fibrine in de wond.

Globaal zijn de conclusies genomen in de onderzoeken een goede afspiegeling van de resultaten. De kwaliteit van de onderzoeken lijkt voldoende om aan te nemen dat het gebruik van autologe groeifactoren, eerder dan conventionele therapieën, leidt tot een beter wondgenezing.

*Zijn deze effecten voor de patiënt waar ik nu mee te maken heb klinisch belangrijk?*

In de praktijk zien we drie groepen diabetisch patiënten. De eerste groep is onder controle bij de diabetisch verpleegkundige en de podotherapeut en heeft geen wonden aan de voeten. De 2<sup>de</sup> groep zijn patiënten met beginnende ulcera aan de voeten en die poliklinisch via de multidisciplinaire voetenpoli worden behandeld. De 3<sup>de</sup> groep zijn de patiënten die met uitgebreide ulcera klinisch worden opgenomen. Bij de eerste 2 groepen ziet men weinig problemen en leidt de multidisciplinaire aanpak tot een goede preventie en eventueel behandeling van de wonden. Het gebruik van autologe groeifactoren lijkt hier niet nodig.

In de 3<sup>de</sup> groep, de klinische patiënten, zien we echter bij veel alle patiënten dat infectie, arterieel vaatlijden, een hoge glucosespiegel en/of osteomyelitis optreed. Niet toevallig de verschijnselen die in de diverse onderzoeken als exclusiecriteria worden gehanteerd. De conclusie is dat er nog weinig onderzoek is verricht naar het toepassen van autologe groeifactoren bij deze categorie wonden. Het lijkt dan ook zinvol om ook bij de categorie patiënten te kijken of het gebruik van autologe groeifactoren ook hier het wondgenezingsproces positief beïnvloed. Hierbij dient steeds rekening te worden gehouden met de realiteitszin. Met andere woorden daar waar de infectie zo ernstig is en/of de vascularisatie zo miniem mag men van autologe groeifactoren geen wonderen verwachten. Het toepassen van autologe groeifactoren dient dan ook altijd multidisciplinair te worden besproken.

## **Hoofdstuk 4: onderzoekopzet en –meetinstrumenten**

### **4.1. Randvoorwaarden voor onderzoek**

Belangrijk is dat alle betrokken partijen overtuigd zijn van het verrichten van een onderzoek naar de meerwaarde van autologe groeifactoren bij de genezing van diabetisch voetulcera. Onder de betrokken partijen wordt in eerste instantie begrepen het management, de zorgverzekeraars, de behandelend specialisten en niet in het minst de cliënt.

Kosten spelen een belangrijke bij de behandeling met autologe groeifactoren. Iedere behandeling kost enkel aan disposable hulpmiddelen al minstens 500 euro. Geschat wordt dat er gemiddeld 30 patiënten per jaar in aanmerking komen voor een behandeling met autologe groeifactoren. Er wordt uitgegaan van gemiddeld 5 behandelingen per patiënt. Dit betekent een jaarlijks kostenplaatje van 75.000 euro.

Overleg met het management en zorgverzekeraars heeft er reeds toe geleid dat de kosten zijn gedekt. Het bedrag wordt gecompenseerd doordat ieder behandeling wordt gedeclareerd als een dagbehandeling. Het verdere tekort wordt aangevuld met zorgvernieuwingsgeld. Door middel van de literatuurstudie waren beide partijen snel overtuigd van het belang naar verder onderzoek naar de meerwaarde van autologe groeifactoren bij diabetisch voetulcera. Minder ziekenhuisopnames, minder afhankelijkheid van hulpverleners en pijnmedicatie en in uiterst geval het vermijden van amputaties zijn ook het streefdoel van het management en de zorgverzekeraars.

Om te starten met de behandeling is het belangrijk dat de organisatie over voldoende faciliteiten beschikt om de behandeling uit te voeren. Zo dient men te beschikken over een behandelkamer waar ruimte en middelen zijn om patiënten te ontvangen en de behandeling op een hygiënische wijze toe te passen. De pijnpoli van Stichting ZorgSaam is hiervoor de uitgelezen plek. Op de pijnpoli is het mogelijk 4 patiënten op hetzelfde moment te behandelen. Er is beschikking over een patiëntenkamer en een ruime behandelkamer. In de patiëntenkamer staan 4 luxe fauteuils waarin de behandeling kan plaats vinden. De anesthesiemedewerker zal tevens aanwezig zijn om de patiënten te prikken zodoende bloed te kunnen afnemen. Bij de opname dient geregeld te worden dat de patiënten ingevoerd worden als dagbehandeling zodoende een dagbehandeling te kunnen declareren.

Om te kunnen starten met het onderzoek zullen de specialisten hun patiënten moeten doorverwijzen. Sinds 2005 zijn een 20-tal patiënten met autologe groeifactoren behandeld. Ondanks in het algemeen positieve resultaten blijft het onduidelijk of het gebruik van autologe groeifactoren hiervan aan de basis liggen. Een eerder literatuuronderzoek is besproken met de chirurgen en dermatologen. Beide groepen zijn ervan overtuigd dat verder onderzoek zeker aangewezen is. Bij enkele patiënten zijn we er reeds in geslaagd om door middel van autologe groeifactoren een amputatie te vermijden.



Indien patiënten worden behandeld met autologe groeifactoren zullen zij en hun omgeving eerst op de hoogte worden gesteld over de achtergrond van deze nieuwe behandeling. Een patiënteninformatiefolder is reeds ontwikkeld. Belangrijk is dat zij weten dat het een nieuwe behandeling betreft waarover nog weinig bekend is. Even belangrijk is dat de patiënt therapietrouw is. Het wekelijks bezoeken, soms enkele maanden lang, vergt veel van de patiënt. Voor de patiënt zal het ook vaak de laatste kans zijn op wondgenezing daar andere therapieën reeds hebben gefaald en een amputatie zich steeds meer opdringt. Belangrijk is de patiënt nauw te betrekken bij de behandeling en evaluatie zodat hij samen met de behandelaars een beslissing kan nemen over de verdere behandeling.

#### **4.2. Onderzoeksopzet**

Vanaf januari 2008 zullen alle patiënten met diabetisch voetulcera, welke na 3 maanden conventionele behandeling geen wondgenezing vertonen, behandeld worden met autologe groeifactoren. De behandeling, nadat indien nodig een scherp débridement is uitgevoerd, zal twee wekelijks plaatsvinden. Hierna wordt om de week de wond behandeld met autologe groeifactoren. De procedure verloopt zoals omschreven in de richtlijn "Gravitational Platelet Separation System – User Manual". Hierin wordt aangegeven welke stappen in welke volgorde worden genomen vanaf het aanprikken van de vene tot het aanbrengen van de autologe groeifactoren op de wond.

Als enige inclusiecriteria wordt gekeken naar de therapietrouw van de patiënt. In het belang van de patiënt maar ook het onderzoek is een wekelijks bezoek aan de polikliniek noodzakelijk. Verder komen alle patiënten met diabetisch ulcera in aanmerking om in het onderzoek te participeren. De selectie zal plaatsvinden in nauw overleg met de chirurg. Vermeden dient te worden dat patiënten met een slechte vaatstatus, ernstige infectie of een ernstige osteomyelitis (te lang) worden behandeld. Belangrijk is om de ernst van de wonden in te schatten zodoende een onderverdeling te maken. De onderverdeling in ernst is ook van belang bij de evaluatie van de behandeling.

Een goed hulpmiddel om de ernst van de wonden in te schatten is de Texasclassificatieschaal. Aan de hand van de Texasclassificatie wordt de ernst van de wond bepaald. De University of Texas classificatie is door een multidisciplinair team gevalideerd. De diepte van de wond en de ernst van het stadium geven bij toename een significante stijging in het aantal amputaties. De classificatie wordt ingedeeld aan de hand van klinische symptomen en uitslagen van onderzoeken. De University of Texas classificatie betreft, in tegenstelling tot de Wagner classificatie, het karakter van de wond (ischemie en infectie) bij de indeling en legt meer de nadruk op de aanwezigheid van infectie als belangrijke factor voor de prognose. De University of Texas classificatie is ingewikkelder dan de Wagner classificatie, maar is gevalideerd voor de prognose en geeft een indicatie voor de behandeling (Armstrong, 1998) (15).

Tijdens de behandeling, die duurt tot volledige wondgenezing heeft plaatsgevonden, zal wekelijks het wondgenezingsproces worden geëvalueerd. Om te bepalen welke meetinstrumenten hierbij het best gehanteerd kunnen worden is literatuuronderzoek verricht.

#### **4.3. Meetinstrumenten ter beoordeling van het wondgenezingsproces**

Aldus Bulechek en McCloskey in 1999 (16) zijn de belangrijkste elementen in het managen van een individu met een wond de specifieke aandacht voor de wond zelf en de fysische en psychische karakteristieken van het individu die relevant zijn voor het genezingsproces. Specifieke aandachtspunten bij een wond zijn onder andere locatie, lengte, breedte en diepte, de aanwezigheid van holtes, fistels, necrotisch weefsel, granulatie weefsel, fibrine, pus, wondvocht, epitheel en pijn. Deze punten zijn aspecten die aangeven in welke fase de wondgenezing zich bevindt. Bijvoorbeeld een wond bedekt met necrose weefsel duidt vaak op een ontstekingsfase terwijl een wond gevuld met granulatieweefsel een kenmerk is van de proliferatiefase.

(Wond)Verpleegkundigen spelen een belangrijke rol in het evalueren en documenteren van het wondgenezingsproces. Hierbij hanteren ze nog te weinig een meetinstrument en verkrijgt men enkel subjectieve evaluaties die afhankelijk zijn van interpretaties van de diverse verpleegkundigen. Het opvolgen van het wondgenezingsproces blijft dan ook lastig. Belangrijk is om te beschikken over valide meetinstrumenten. Vanuit de literatuur is veel bekend over het gebruik van meetinstrumenten ter beoordeling van het wondgenezingsproces.

De volgende 3 onderzoeken zijn allen kwantitatieve methodologische onderzoeken waarin diverse meetmethoden met elkaar worden vergeleken. De verschillende meetmethoden in één of meerdere onderzoeken behandeld zijn de contactregistratie, de Johnson Scale, de Healing Scale, de Kundin Wound Gauge, digitale planimetrie en stereophotogrammetry. De validiteit en betrouwbaarheid van de meetinstrumenten is duidelijk aangetoond. De literatuur heeft antwoord gegeven op de volgende vraagstelling:

*Welke meetmethode is het meest betrouwbaar en valide bij het evalueren van het genezingsproces van chronische wonden?*

*Leidt het door een verpleegkundige toepassen van een digitale meetmethode bij chronische wonden tot nauwkeurige en objectieve evaluatie van het wondgenezingsproces?*

In het tijdschrift *Applied Nursing Research* is in november 1996 een artikel gepubliceerd door Johnson & Miller (17). De titel van het onderzoek is "Measuring healing in leg ulcers: practice considerations". In het onderzoek worden 4 meetmethoden op betrouwbaarheid en validiteit vergeleken, namelijk digitale planimetrie (het door de computer meten van de wond), the Kundin Wound Gauge (het volume en oppervlak meten door middel van een "passer"), the Healing Scale (een subjectieve 7 punten beoordelingsschaal) en de gouden standaard stereophotogrammetry (driedimensionale fotografie). De gouden standaard is reeds eerder gevonden als een valide, betrouwbaar en toepasbaar hulpmiddel bij clinical trial evaluaties en voor het monitoren van het genezingsproces in een klinische setting.

De validiteit en betrouwbaarheid van de 4 methoden is aangetoond door het berekenen van de oppervlakte van geometrische figuren door middel van de software. Er was een afwijking van 5.03%. De validiteit van de Kundin Wound Gauge en de Johnson Scale wordt aangenomen daar zij reeds eerder zijn gehanteerd in vorige onderzoeken. De Healing Scale is ontwikkeld door de onderzoekers zelf, de validiteit wordt aanvaard daar andere onderzoekers vergelijkbare schalen hebben gehanteerd.

Bij 82 patiënten met een *ulcus cruris* werd wekelijks het wondoppervlakte berekend door middel van stereophotogrammetry, digitale vastlegging en het gebruik van de Kundin Wound Gauge. Daarnaast werden subjectieve schalen (Johnson en Healing Scale) gehanteerd door de verpleegkundigen en de onderzoekers. De resultaten van beide groepen werden vergeleken. Een belangrijke conclusie is dat stereophotogrammetry, digitale planimetrie en de Kundin Wound Gauge goede meetmethoden zijn voor het evalueren van het wondgenezingsproces. Het zijn valide en betrouwbare meetinstrumenten die de verpleegkundige toe laat om accuraat het wondgenezingsproces bij hun patiënten te evalueren. Stereophotogrammetry is het meest valide en betrouwbaar. Echter is het duur, tijdrovend en heeft het nood aan specifieke deskundigheid. Het nadeel van digitale planimetrie is dat het hier geen driedimensionale beeld betreft. De diepte dient dus op een andere wijze te worden gemeten. Ondanks dit gegeven is het makkelijk toepasbaar, niet duur en heeft het, mits enige scholing, geen nood aan een specifieke deskundigheid. Bij de Kundin Wound Gauge dient men rekening te houden met een toename van fouten naarmate de wond kleiner wordt. Wat betreft de Johnson en Healing Scale is er geen enkele validiteit in vergelijking met de stereophotogrammetry. Opvallend hierbij is het verschil in score tussen onderzoekers en verpleegkundigen.

In 1999 is door S.M. Rajbhandari (18) een onderzoek gepubliceerd in *Diabetic Medicine* met als titel "Digital imaging; an accurate and easy method of measuring foot ulcers". In het onderzoek wordt het oppervlak van dertig diabetes voetulcera gedurende tien weken gemeten. Elk ulcus wordt door drie onafhankelijke deelnemers met een pen over een transparante film afgetekend en digitale foto's worden genomen. Iedere deelnemer berekende de oppervlakte van de wond; eerst door het gebruik van 1-mm geruit papier, daarna door middel van de computersoftware.

Voor ieder ulcus berekenden de onderzoekers de gemiddelde meetresultaten van alle deelnemers. Daarna werden de afwijkingen van het gemiddelde berekent per deelnemer. Het resultaat is dat bij het gebruik van digitale foto's een variatiecoëfficiënt optreedt van 15,9%, dit in tegenstelling tot 26,7% bij het gebruik van een transparante film en viltstift. Het gebruik van digitale foto's is tevens sneller en makkelijker toepasbaar. Ook de patiënt prefereerde het digitaal fotograferen boven het gebruik van een transparante folie waarbij contact wordt gemaakt met het wondoppervlak. Een ander voordeel is dat de foto's in tijd kunnen worden vergeleken zodoende het wondgenezingsproces te evalueren.

In 2002 is door Samad et al. (19) een identiek onderzoek verricht, nu bij patiënten met een ulcus cruris. Het onderzoek heeft als doel onderscheid te vinden in de toepassing van twee meetinstrumenten ten behoeve van de evaluatie van wondzorg. De waarnemingseenheden zijn in de eerste fase 11 figuren met gekende afmetingen, in de tweede fase 25 patiënten met een ulcus cruris die de Vasculair Surgery Clinic bezoeken. De validiteit en betrouwbaarheid van de meetinstrumenten is aangetoond. De gegevens zijn geanalyseerd door de meetresultaten van beide meetinstrumenten en afhankelijk van de onderzoekers met elkaar te vergelijken. De resultaten worden duidelijk gemaakt via grafieken en tabellen. Opvallend is dat de verschillen tussen de meetresultaten van de onderzoekers groter was bij de ulcera dan bij de figuren. Dit wordt door de onderzoekers toegeschreven aan het verschil in subjectieve interpretatie en de technische problemen in het vastleggen van digitale foto's. De onderzoeker gaat er vanuit dat de technische problemen kunnen worden opgelost. Wat betreft de subjectieve interpretatie wordt aangenomen dat dit door enkele minuten training valt te vermijden?!

De uitkomst in dit onderzoek is dat het gebruik van een computerprogramma (digitale foto) sneller en nauwkeuriger is. De conclusie sluit aan bij de resultaten en geeft antwoord op de vraagstelling. De interne en externe validiteit van het onderzoek is goed. De resultaten zijn generaliseerbaar, met andere woorden dezelfde resultaten kan men verwachten bij populaties met dezelfde kenmerken en in een gelijke situatie of omgeving (Pilot & Hungler, 1999)(20). De bevindingen zijn zeker relevant voor de verpleegkundigen. Aanbeveling wordt gedaan om aandacht te besteden aan de wijze waarop wonden digitaal worden vastgelegd.

#### **4.4. Toepasbaarheid meetinstrumenten in de dagelijkse praktijk**

Onderzoek toont aan dat stereofotogrammetry, digitale planimetrie en de Kundin Gauge valide en betrouwbare meetinstrument zijn voor het evalueren van het wondgenezingsproces (Johnson & Miller, 1996). Al deze meetinstrumenten geven betrouwbare meetresultaten weer. Kijkende naar de hoge kosten en de nodige tijdsinvestering is stereofotogrammetry niet geschikt voor de dagelijkse praktijk. Voor digitale planimetrie dient men te beschikken over een specifiek computerprogramma. Op dit moment beschikt Stichting ZorgSaam niet over een dergelijk programma. Een ander valide meetinstrument is de Kundin Gauge, het gebruik van een "passer" om het wondoppervlak te meten.

Tijdens het onderzoek in Stichting ZorgSaam zal de verpleegkundig specialist decubitus en wondzorg wekelijks bij de patiënt het wondoppervlak opmeten en de wond digitaal vastleggen. Voor het opmeten van het wondoppervlak wordt gebruik gemaakt van de Klinimeter van de firma Medeco. De Klinimeter is een elektronische 'passer', moderne versie van de Kundin Gauge, waarmee lengte, breedte, diepte en wondvolume wordt berekend. Het opmeten van de wond neemt maar een minuut in beslag. Naast het opmeten van de wond worden wekelijks 3 foto's gemaakt, 1 van de het onderbeen, 1 van de voet en 1 van de wond. De foto's worden genomen met een Sony Cybershot digitale camera met 7.0 miljoen megapixels. De meetresultaten en de digitale foto's worden opgeslagen in de wondmodule Prov2 welke is gekoppeld aan het ziekenhuis informatiesysteem (ZIS).

Door het gebruik van de wondmodule Prov2 is het eenvoudig het wondgenezingsproces te evalueren. Het kleiner worden van het wondoppervlak/volume is één van de belangrijkste parameters om aan te nemen dat de wond geneest. Het vergelijken van de wond in tijd, dit in één oogopslag te zien op het computerscherm, laat toe om naast de afmetingen de andere wondaspecten zoals vascularisatie en WCS classificatie te evalueren. Alle leden van het multidisciplinaire team hebben toegang tot de wondmodule zodoende de resultaten op de voet te kunnen volgen. De controle na behandeling zal steeds gebeuren door de verpleegkundig specialist decubitus en wondzorg en de behandelend specialist. Tijdens de controle wordt besloten of een behandeling al dan niet wordt herhaald of bij tegenvallend resultaat gestopt. Dit alles in nauwe samenspraak met de patiënt. Met regelmaat zal de verpleegkundig specialist decubitus en wondzorg de resultaten presenteren tijdens de 2 maandelijkse bijeenkomst van het multidisciplinaire team.

#### **4.5. Pijnmeting door middel van de Visueel Analoge Schaal**

Daar pijn een belangrijke klacht is bij diabetisch voetulcera zal worden onderzocht of het toepassen van autologe groeifactoren leidt tot een reductie van pijnklachten. Hiervoor dienen we te beschikken over een objectieve pijnmaat. Pijnscorenssystemen worden gebruikt en ontwikkeld sinds het begin van de vorige eeuw. In eerste instantie alleen als onderzoeksgereedschap, in de laatste decennia steeds meer als klinische parameter voor het controleren en evalueren van pijn. Bij het ontbreken van een objectieve pijnmaat is de waarde die de patiënt zelf aan zijn pijn toekent de meest betrouwbare indicator voor de mate van zijn pijnbeleving. Er is een aantal 'zelfreport'-pijnscorenssystemen dat betrouwbaar en gevalideerd is en daarbij eenvoudig in het gebruik voor zowel de verpleegkundige, de arts en de patiënt. Veelgebruikt is de 'Visueel analoge schaal' (VAS). Katz & Meczack (21) komen in 1999 tot de conclusie de VAS een eenvoudige toepasbare en gevalideerde pijnmetingsmethode is. Gould et al. (22) laten in een onderzoek in 2002 zien dat alleen de invoering van een gestandaardiseerde pijnmeting bij postoperatieve patiënten als controle op zich, leidt tot minder pijnbeleving. Recenter uitgevoerd onderzoek bevestigt dit (Bron: [www.CBO.nl](http://www.CBO.nl) – organisatie van postoperatieve pijnbehandeling).

In ziekenhuis Zeeuws-Vlaanderen wordt pijnmeting door middel van de VAS-score reeds uitgevoerd bij postoperatieve, oncologische en terminale patiënten. Minstens 3 maal per dag wordt de patiënt gevraagd om door middel van een visueel analoge schaal (meetlat) aan te geven in welke mate pijn wordt beleefd. Aan de hand van de pijnscore wordt de pijnmedicatie aangepast. Ook bij patiënten met chronische wonden en waar pijn zich manifesteert wordt de VAS-score door de verpleegkundig specialist decubitus en wondzorg afgenomen. Bij poliklinische patiënten wordt gevraagd naar de beleving van pijnklachten tijdens de laatste week. De praktijk laat zien dat deze methode toelaat een duidelijk beeld te krijgen over de pijnbeleving van de patiënt. Dit leidt tot het gericht instellen van de pijnmedicatie. Tijdens het onderzoek naar de meerwaarde van autologe groeifactoren zal standaard wekelijks de VAS-score worden gemeten. De meetresultaten en de pijnmedicatie worden ondergebracht in de verslaglegging van de Prov2 wondmodule.

## **Hoofdstuk 5: Discussie**

Wondgenezing is een complex proces. Weefselbeschadiging leidt tot een bloeding waarbij coagulatie optreedt waarna de inflammatoire fase wordt ingezet. Door bloeding ontstaat een aggregatie en degranulatie van de bloedplaatjes; diverse cytokines komen vrij. TGF-  $\beta$ 1 zorgt voor chemotaxis van neutrofilen en monocytten in de wond. PDGF leidt tot het rekruteren en proliferatie van fibroblasten en remodelering van de wondmatrix. VEGF zorgt voor permeabiliteit van de vaatwand waardoor nutriënten het bloedvat kunnen verlaten om het wondgenezingsproces te ondersteunen. Wondgenezing bestaat uit verschillende fasen die elkaar overlappen, namelijk haemostase, inflammatie, proliferatie, epithalisatie en remodelering. Chronische wonden bevinden zich veelal in de inflammatie fase, epithalisatie en remodelering treedt onvoldoende op.

Uit diverse onderzoeken blijkt dat autologe groeifactoren een positief effect hebben op het wondgenezingsproces. Door het aanbrengen van hoge concentraties autologe groeifactoren in het wondbed ontstaat een kickstart van het wondgenezingsproces. Daar waar conventionele therapieën falen ziet men dat autologe groeifactoren er wel in slagen om de wond te genezen. In de onderzoeken wordt met regelmaat het belang van een multidisciplinaire aanpak genoemd. De vraag is echter, daar waar nog niet multidisciplinair wordt gewerkt, welke factor, de multidisciplinaire aanpak of de behandeling met autologe groeifactoren, het meeste effect hebben op het wondgenezingsproces. Ook extra aandacht voor de patiënt kan leiden tot wondgenezing.

Opmerkelijk in vele onderzoeken zijn de strenge exclusiecriteria. Patiënten met necrose in de wond, infectie, arteriële insufficiëntie en/of osteomyelitis worden vaak uitgesloten voor deelname in het onderzoek. Met andere woorden enkel de "makkelijke" diabetes voetwonden worden behandeld. De vraag is waarom conventionele behandeling bij de "makkelijke" wonden niet tot wondgenezing zou hebben geleid. De onderzoeken betreffen ook vaak een kort tijdsbestek. Zo kijkt men naar de mate van wondgenezing in een bepaalde periode, niet naar hoeveel wonden er in de toekomst volledig sluiten. De onderzoeken zeggen meer over de snelheid van wondgenezing dan over de kans op volledige wondgenezing. Niet dat dit niet belangrijk is.

De strenge exclusiecriteria zijn allen oorzaken van een slechte wondgenezing en de aanleiding tot amputatie. Interessant is om te kijken of autologe groeifactoren bij deze categorie patiënten met moeilijk genezende wonden positief effect hebben op de wondgenezing en pijn. Voornamelijk bij deze groep patiënten is het belangrijk om op zoek te gaan naar een middel waardoor hun wonden genezen. Verder onderzoek dient dan ook plaats te vinden. Aangewezen is om alle diabetes wonden te classificeren volgens de Texas classificatieschaal zodoende per categorie het percentage wondgenezing en amputaties aan te geven.

Het aanbrengen van autologe groeifactoren is niet te vergelijken met conventionele therapieën. De tijdsinvestering ligt veel hoger zodat de behandeling niet ingebed kan worden in de dagelijkse polikliniek. Door de tijdsinvestering en het moeten herhalen van de behandeling zal de behandeling met autologe groeifactoren niet populair worden bij de specialisten. Daar waar autologe groeifactoren worden toegepast zien we dat dit wordt uitgevoerd door de wondverpleegkundige of een perfusionist. Ook de kosten spelen een belangrijke rol. De organisatie dient ervoor te zorgen dat de kosten gedekt zijn door goede afspraken te maken met de zorgverzekeraars. De inzet van de materialen heeft een flinke impact op de exploitatiekosten.

Bij het opzetten van een onderzoek naar het effect van autologe groeifactoren in de wondgenezing is het aangewezen om de patiënten te randomiseren in een interventie en controlegroep. In ziekenhuis Zeeuws-Vlaanderen kan dit niet plaatsvinden daar het aanbod patiënten veel te klein is. Daarom wordt er ook voor gekozen om alle patiënten met diabetisch voetwonden, die wekelijks de polikliniek kunnen bezoeken, en waarbij conventionele therapieën niet leiden tot wondgenezing, te behandelen met autologe groeifactoren. Evaluatie door middel van het opmeten van het wondoppervlak, het meten van de pijnscore en het digitaal fotograferen van de wond moeten ervoor zorgen dat een zo duidelijk mogelijk beeld ontstaat over de resultaten door het gebruik van autologe groeifactoren.

Beseffende dat deze kleine categorie patiënten geen uitsluitsel zullen geven over de waarde van autologe groeifactoren in de wondgenezing wordt nu hard gewerkt om samen met andere zorgcentra een onderzoek op te zetten. Samen met enkele grote centra als het Erasmus MC hebben de eerste gesprekken plaatsgevonden en is de intentie uitgesproken om een groot onderzoek te laten plaatsvinden. De voorbereidingen zijn reeds gestart en verwacht wordt dat het onderzoek in 2008 zal starten. De centra zullen dan volgens protocol hen patiënten behandelen en evalueren. Er wordt naar gestreefd om een 500 tal patiënten in het onderzoek te betrekken.



## Literatuurlijst

1. Belgische kamer van volksvertegenwoordigers. Voorstel van resolutie betreffende de verzorging van chronische wonden. 4<sup>de</sup> zitting van de 51<sup>ste</sup> zittingsperiode; 15 juni 2006
2. De Vliegheer K. Handboek wondzorg. *Diabetische voet*. 1<sup>ste</sup> druk. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg; 2006
3. Schaper NC. *Diabetic Medicine* 1996, nr. 13, pp 23-25
4. Tooke JE & PD. *Diabetic Medicine* 1996, nr 13, pp. 26-29
5. Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B, Moroni M, Carabellimet A. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Science* 2004 ; 30 (2): 145-51.
6. Luboschitz J, Lalezari S, Dardik R. Clot from platelet rich plasma promotes wound healing. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; supplement 1
7. Henderson JL, Crupp CL, Ross EV, Shick PCS, Keefe MA, Wester DC, Hannon T, McConnell D. The effects of autologous platelet gel on wound healing. *ENT-Ear, Nose & Throat Journal* 2003 (8).
8. Mazzucco L., Medici D., Serra M. Panizza R., Rivara G., Orecchia S., Libener R., Cattana E., Levis A., Betta P.G., Borzini P. The use of autologous platelet gel tot treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. *Transfusion* 2004; 44 (7): 1013-18.
9. Planisek R, Lunder T. Stimulation of venous ulcer cruris with trombocytic growth factors: a case study. T. University Clinical Centre, Department of Dermatovenerology, Ljubljana, Slovenia. *ZFW Sonderheft* 2005; 2
10. Aminian B, Shams M, Karim-Aghaee B, Soveyd M, Omrani R. The role of the autologous platelet-derived growth factor in the management of decubitus ulcer. Department of Internal Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran 2003
11. Saldamacchia G, Lapice G, Cuomo V, De Deo E, D'Agostino E, Rivellesse AA, Vaccaro O. A controlled study of the use of autologous platelet gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004; 14(6): 395-6

12. Aminian B, Shams M, Soveyd M, Omrani GHR. Topical autologous platelet-derived growth factors in the treatment of chronic diabetic ulcers. Department of internal Medicine,, Shiraz University of Medical Sciences, Iran 2003.
13. McAleer JP, Kaplan E, Persich G. Efficacy of concentrated autologous platelet-derived growth factors in chronic lower-extremity wounds. *Journal of the American podiatric medical association* 2006; November/December: vol 96, No 6
14. Driver VR, Hanft J, Flying CP, Beriou JM and the autoloGel diabetic foot ulcer study group. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy/Wound Management* 2006; 52(6):68-87)
15. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998; 21:855-9.
16. Bulechek GM, McCloskey JC. *Nursing Interventions; effective nursing treatments*. 3de druk. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999
17. Johnson M, Miller R. Measuring healing in leg ulcers: practice considerations. *Applied Nursing Research* 1996; nov;9(4):204-8
18. Rajbhandari SM, Harris ND, Sutton M, Lockett C, Eaton S, Gadour M, Tesfaye S, Ward JD. Digital imaging; an accurate and easy method of measuring foot ulcers. *Diabetic Medicine* 1999; Apr;16(4):339-42
19. Samad A, Hayes S, French I, Dodds S. Digital imaging versus conventional contact tracing for the objective measurement of venous leg ulcers. *Journal of Wound Care* 2002; apr; 11(4):137-40
20. Pilot DE, Hungler BP. *Nursing Research, principles and methods* 6<sup>th</sup> druk.: Philadelphia: Lippincot; 1999
21. Katz J, Meczack R. Measurement of pain. Pain control in perioperative period. *Surgical Clinic North America* 1999; 79(2):231-52
22. Gould TH, Crosby DL, Harmer M, Lloyd SM, Lunn JN, Rees GAD et al Policy for controlling pain after surgery: effect of sequential changes in management. *BMJ* 1992; 305:1187-93