

BEHANDELING VAN MOEILIK TE GENEZEN WONDEN MET AMELOGENINENTHERAPIE: EEN OVERZICHT VAN DE HUIDIGE KENNIS EN KLINISCHE PRAKTIJKOVERWEGINGEN

F. Meuleneire*

Amelogeninen zijn extracellulaire matrixeiwitten die aanvankelijk werden gebruikt in verschillende periodontale toepassingen en meer recentelijk om moeilijk te genezen wonden, zoals veneuze beenzweren en diabetische voetzweren, te behandelen. De voorgestelde basis van het mechanisme, waardoor de eiwitten werken, is dat deze een tijdelijke steiger bieden waaraan cellen die bij het genezingsproces betrokken zijn, zich kunnen hechten en zo de genezingsreactie in gang kunnen zetten. Naast experimenteel en klinisch bewijs dat het gebruik van amelogenine ter behandeling van moeilijk te genezen wonden ondersteunt, wordt advies verstrekt betreffende de patiënten die het meest geschikt zouden zijn voor behandeling met deze nieuwe therapie.

Een wond kan worden gedefinieerd als een breuk in de integriteit van de huid. De term 'acuut' wordt meestal gebruikt om een wond te beschrijven die van korte duur is en geneest volgens een normaal en afgebakend proces van een overlappende reeks gebeurtenissen: ontsteking, weefselvorming en weefselhermodellering (Eming et al., 2007). Chronische wonden zijn per definitie wonden die langzaam genezen, bv. met een duur van langer dan 4 weken (Clarke-Moloney et al., 2005), en uiteindelijk niet de normale stadia van wondgenezing doorlopen (Menke et al., 2007). Voorbeelden van chronische wonden zijn beenzweren (veroorzaakt door veneuze insufficiëntie, arteriële insufficiëntie, diabetes of combinaties van deze etiologische factoren), drukzweren, oncologische wonden en sommige brandwonden.

EPIDEMIOLOGIE EN ECONOMISCHE LAST VAN CHRONISCHE WONDEN

Ongeveer 1-2% van de hele bevolking (Anderson, 2006) en 3-5% van de bevolking ouder dan 65 jaar (Mekkes et al., 2003) zal tijdens zijn of haar leven aan een beenzweer lijden. De daarop volgende last voor de gezondheidseconomie is zwaar en zal evenredig toenemen bij een ouder wordende bevolking. De behandeling van veneuze beenzweren is zowel tijdrovend als duur: deze wonden worden in verband gebracht met aanzienlijke behandelkosten (zwachtels, verbanden en adjunctieve therapieën) en verpleeg-

kundige inzet. Naar verluid lopen de gemiddelde behandelkosten van één veneuze beenzweer uiteen van € 1.332 tot € 2.585 per jaar in Zweden en van £ 546 tot £ 1.338 in Groot-Brittannië (Ragnarson Tennvall en Hjelgren, 2005). Er is vastgesteld dat compressietherapie een effectieve behandeling van veneuze beenzweren is (White, 2008), hoewel een belangrijk deel ervan niet reageert op behandeling met deze zogeheten 'gouden standaard'-therapie. In één onderzoek bijvoorbeeld bleef ongeveer 20% van de veneuze beenzweren ongenezen na 12 maanden compressietherapie (Barwell et al., 2004).

Een belangrijk deel (12-25%) van de mensen met diabetes zal voetzweren ontwikkelen tijdens zijn of haar leven (Cavanagh et al., 2005; Singh et al., 2005), waarvan er veel niet gemakkelijk zullen genezen.

Voetzweren zijn de voorlopers van niet-traumatische amputaties van onderste extremiteiten bij ongeveer 85% van de personen met diabetes. In gepubliceerde statistieken wordt het risico van amputatie van de onderste extremiteiten in de diabetische populatie tussen 2 en 16% geschat (Frykberg et al., 2006). Er is aangetoond dat het in de Verenigde Staten van Amerika gemiddeld \$ 8.000 kost om één zweer te genezen, \$ 17.000 om een geïnfecteerde zweer te genezen en \$ 45.000 om een grote amputatie uit te voeren (Kruse en Edelman, 2006). Nu voorspeld wordt dat de prevalentie van diabetes mellitus zal toenemen (Wild et

al., 2004), zal het aantal mensen dat wordt getroffen door de chronische complicaties van diabetes, waaronder voetzweren, volgens de voorspellingen ook toenemen (Frykberg et al., 2006). Dit zal aanzienlijke gevolgen hebben voor de gezondheidszorgdiensten en middelen: naar schatting zal in 2025 maar liefst 7-13% van de totale gezondheidszorguitgaven in de wereld opgaan aan diabeteszorg (Internationale Diabetes Federatie, 2006). Ook de persoonlijke kosten van degenen die worden getroffen door de verwoestende gevolgen van diabetische voetzweren of amputaties van onderste extremiteiten moeten in overweging worden genomen: diabetische voetzweren worden in verband gebracht met een verminderde kwaliteit van het bestaan en vroegtijdig overlijden (Internationale Diabetes Federatie, 2005).

OORZAKEN VAN CHRONISCHE WONDEN

De redenen voor het gebrek aan respons op de behandeling van chronische wonden zijn nog niet volledig opgehelderd, maar het tot nu toe beschikbare bewijs duidt erop dat deze wonden in zoverre een gemeenschappelijk pad volgen, dat ze in een verlengde ontstekingsfase blijven zitten (Timmons, 2006) en verband houden met abnormaal hoge niveaus van proteolytische activiteit die zich buiten de wonden zelf uitstrekt tot het weefsel eromheen (Rushton, 2007; Pirilä et al., 2007). Dit is aangetoond bij een aantal moeilijk te genezen wondtypes, waaronder

veneuze beenzweren (Chen en Rogers, 2007; Eming et al., 2007), diabetische voetzweren (Lobmann et al., 2002; Wall et al., 2002; Lobmann et al., 2006), brandwonden (Odessey et al., 1985; Barisoni et al., 1991; Neely et al., 2000; Dasu et al., 2003) en drukzweren (Yager et al., 1996; Trengrove et al., 1999; Yager en Nwomeh, 1999; Ladwig et al., 2002; Vande Berg et al., 2005).

De normale niveaus van deze enzymactiviteit bevorderen meestal de weefselaufbouw en hermodellering, die tot de genezen wond leiden. Overmatige of verlengde 'chronische' activiteit (zoals vastgesteld bij de bovengenoemde chronische wonden) leidt echter tot een onbalans in het katabole proces. Als gevolg van deze onbalans worden mediators (bv. groeifactoren) en bestanddelen van de extracellulaire matrix (ECM) (bv. collageen, fibronectine en vitronectine), die cruciaal zijn voor het genezingsproces, doelen voor de verdraderlijke enzymen, wat ertoe leidt dat ze geïnactiveerd of afgebroken worden.

NIEUWE AANPAK VOOR DE BEHANDELING VAN CHRONISCHE WONDEN

Verondersteld wordt dat de onbalans in de proteolytische activiteit en het daaropvolgende mechanisme waardoor de ECM wordt afgebroken, een aanknopingspunt voor de behandeling van moeilijk te genezen wonden kan bieden, omdat de toevoer van surrogaat ECM-eiwitten de adhesie van cellen aan het oppervlak ervan mogelijk maakt op dezelfde manier als natuurlijke ECM-bestanddelen, wat vervolgens een nieuwe impuls kan geven aan het genezingsproces en de weefselregeneratie kan bevorderen.

Amelogenine blijkt een ECM-bio-compatibel eiwit te zijn dat met succes is gebruikt voor de behandeling van patiënten met chronische wonden, zoals diabetische voetzweren (Johnstone, 2007; Vowden et al., 2007a; Richards en Chadwick, 2008; Vowden en D'Arcy, 2008; McCardle et al., 2009), neuropathische zweren (Vowden et al., 2007a; Vowden en

D'Arcy, 2008); veneuze beenzweren (Huldt-Nystrom, 2006; Uusimaki en Poyry, 2006; Vowden et al., 2006; Hampton et al., 2007; Vowden et al., 2007a; Vowden et al., 2007b; Huldt-Nystrom et al., 2008; Korber en Dissemond, 2008; Romanelli et al., 2008a; Romanelli et al., 2008b), drukzweren (Vowden et al., 2007a) en wonden die verband houden met pyoderma gangrenosum (Bertone et al., 2007). Daarnaast is amelogenine het onderwerp geweest van een klinische evaluatie in het ziekenhuis. Er werden in totaal tien patiënten met vooraf gedefinieerde niet-genezende wonden (diabetische voetzweren, n=5; veneuze beenzweren, n=5) beoordeeld. De patiënten kregen ieder gedurende 12 weken een wekelijkse toediening van amelogenine en de voortgang van de genezing werd genoteerd. De voorlopige resultaten lieten zien dat een hoog percentage (80%) van de wonden die voorheen niet waren genezen, van statisch naar genezend veranderden, wat duidt op een heilzaam effect van deze nieuwe behandeling (Meuleneire, 2007). Voorbeelden van wonden die met amelogenine zijn behandeld, worden getoond in Figuur 1 en 2.

Om een optimaal gebruik van amelogenine door medici mogelijk te maken, wordt in de volgende paragrafen een overzicht gegeven van de klinische factoren die gebruikt kunnen worden om patiënten te identificeren en behandelen.

KLINISCHE FACTOREN

Identificatie van patiënten

Het klinische bewijs duidt erop dat geavanceerde therapieën als amelogenine alleen kosteneffectief zijn als patiënten met geschikte wonden voor behandeling zorgvuldig worden geïdentificeerd. In het geval van amelogeninentherapie kunnen prognostische indicatoren voor vertraagde genezing, zoals grootte en ouderdom van de wond, worden gebruikt. Bij de beoordeling van veneuze beenzweren bijvoorbeeld zijn een grootte van meer dan 10 cm² en een ouderdom van meer dan 6 maanden betrouwbare prognostische indicatoren (Margolis et al., 2004). Een andere indicator voor

moeilijk te genezen veneuze beenzweren is wanneer deze niet met 40% of meer in grootte afnemen gedurende vier weken compressietherapie (Phillips et al., 2000).

Op dezelfde manier kunnen de prognostische indicatoren voor moeilijk te genezen diabetische voetzweren worden gebruikt: een grootte van de zweer van meer dan 2 cm², een ouderdom van meer dan 2 maanden en de diepte van de zweer (d.w.z. penetratie door de huid waardoor pezen, ligamenten of gewrichten bloot komt te liggen) (Margolis et al., 2003).

Wondbehandelingsregimes

Verondersteld wordt dat compressietherapie essentieel is bij de behandeling van veneuze beenzweren. Dat komt omdat compressietherapie de onderliggende oorzaak van veneuze hypertensie behandelt en het terugstromen van bloed uit de onderste ledematen mogelijk maakt, waardoor oedeem en de gevolgen van stagnatie worden verminderd. Het is ten eerste aan te raden om elke geavanceerde wondtherapie, zoals amelogenine, in combinatie met compressietherapie te gebruiken bij de behandeling van veneuze beenzweren. Bij patiënten met diabetische voetzweren moeten geavanceerde behandelingen worden gecombineerd met standaardtherapie (bv. drukontlasting en het gebruik van passende verbanden om de wondomgeving te behandelen).

Het is van groot belang om wondinfecties vóór de toediening van amelogenine te behandelen, ook al wordt gelijktijdige behandeling van infecties met topische of systemische antimicrobiële middelen helemaal niet schadelijk geacht. Sterk exsuderende wonden moeten worden behandeld met passende verbanden (en compressie, indien van toepassing) die de exsudatie effectief kunnen absorberen en beheersen voordat amelogenine wordt toegediend. De voorbereiding van het wondbed is ook van vitaal belang. Geel en necrotisch weefsel belemmert de groei van gezond granulatieweefsel en herstel van het epitheel en moet

Figuur 1: Moeilijk te genezen veneuze beenzweer behandeld met amelogenine (Xelma)



Foto 1 Aanvang van de behandeling



Foto 2 Behandeling week 3



Foto 3 Behandeling week 9



Foto 4 Behandeling week 12

daarom worden verwijderd door middel van een wondtoilet. Verondersteld wordt dat de aanwezigheid van zulk dood weefsel kan verhinderen dat het amelogenine-eiwit in de structuur van het wondbed wordt geïntegreerd en zo de tijdelijke steiger biedt waaraan cellen zich kunnen hechten en vervolgens het genezingsproces kunnen stimuleren.

KOSTENEFFECTIVITEIT

De initiële kosten van een 12 weken durende behandeling met amelogenine (Xelma, Mölnlycke Health Care, Gothenburg) bedragen ongeveer €1500 (€120 per week). Daarnaast moet rekening worden gehouden met de kosten van artikelen als secundaire verbanden, zwachtels en (indien vereist) antimicrobiële therapieën. Wanneer echter de voortdurende en – nog belangrijker

– toekomstige behandelkosten voor patiënten met moeilijk te genezen wonden en de toegenomen kans op genezing en een betere kwaliteit van het bestaan (bv. pijnvermindering) in aanmerking worden genomen, zijn de voordelen van amelogeninetherapie direct te begrijpen. Volgens één hypothese zou dit type product zelfs met een beperkte effectiviteit (wat duidelijk niet zo is) nog steeds een nuttig hulpmiddel zijn in het formularium van zorgverleners die geen mogelijkheden meer hebben bij de behandeling van patiënten met moeilijk te genezen zweren (Rippon et al., 2007).

CONCLUSIE

Een aantal gerandomiseerde onderzoeken met controlegroep en evaluaties van casestudy's hebben tot de vaststelling geleid dat amelogeninen-behandeling een statistisch heilzaam

effect heeft in de klinische omgeving. Amelogeninenbehandeling zet een genezingsreactie in gang en verhoogt de kwaliteit van het bestaan door de met deze wonden verband houdende pijn te verminderen. Het blijkt dat amelogenine een tijdelijke steiger biedt om cellulaire adhesie van fibroblasten en epitheelcellen mogelijk te maken, waardoor vervolgens de celmigratie, proliferatie en synthese van mediators, die de wondgenezing regelen, wordt gestimuleerd. Bij de behandeling van moeilijk te genezen wonden blijkt deze therapie een waardevolle vooruitgang en kosteneffectieve optie te bieden ten opzichte van het domweg handhaven van deze patiënten in de status quo.

***Frans Meuleneire, verpleegkundig wondexpert, Wondcentrum AZ St-Elisabeth Zottegem - België**

Figuur 2: Moeilijk te genezen diabetische voetzweer behandeld met amelogenine (Xelma)



Foto 5 Aanvang van de behandeling



Foto 6 Behandeling week 1



Foto 7 Behandeling week 4



Foto 8 Behandeling week 8

LITERATUUR

- Anderson, I. (2006) *Aetiology, assessment & management of leg ulcers*. Wound Essentials, 1: 20-36
- Barisoni, D., Bellavite, P., Sorio, A., Bonazzi, M.L., Zermani, R., Bortolani, A. (1991) *Monitoring of elastase in plasma of burned patients in relation to other inflammation parameters*. Burns 17 (2): 141-146
- Barwell, J.R., Davies, C.E., Deacon, J., Harvey, K., Minor, J., Sassano, A., Taylor, M., Usher, J., Wakely, C., Earnshaw, J.J., Heather, B.P., Mitchell, D.C., Whyman, M.R., Poskitt, K.R. (2004) *Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial*. Lancet 363 (9424): 1854-1859
- Bertone, M.S., Barbanera, S., Brillì, C., Dini, V., Romanelli, M. (2007) *The use of amelogenin in pyoderma gangrenosum*. Posterpresentatie. Conferentie van de European Wound Management Association, Glasgow, Groot-Brittannië
- Cavanagh, P.R., Lipsky, B.A., Bradbury, A.W., Botek, G. (2005) *Treatment for diabetic foot ulcers*. Lancet 366 (9498): 1725-1735
- Chen, W.Y.J., Rogers, A.A. (2007) *Recent insights into the causes of chronic leg ulceration in venous diseases and implications on other types of chronic wounds*. Wound Repair and Regeneration 15 (4): 434-439
- Clarke-Moloney, M., Lyons, G.M., Burke, P.E., O'Keeffe, D., Grace, P.A. (2005) *A review of technological approaches to venous ulceration*. Critical Reviews in Biomedical Engineering 33 (6): 511-556
- Dasu, M.R., Spies, M., Barrow, R.E., Herndon, D.N. (2003) *Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in severely burned children*. Wound Repair and Regeneration 11 (3): 177-180
- Eming, S.A., Krieg, T., Davidson, J.M. (2007) *Gene therapy and wound healing*. Clinics in Dermatology 25 (1): 79-92
- Frykberg, R.G., Zgonis, T., Armstrong, D.G., Driver, V.R., Giurini, J.M., Kravitz, S.R., Landsman, A.S., Lavery, L.A., Moore, J.C., Schuberth, J.M., Wukich, D.K.M., Andersen, C., Vanore, J.V. (2006) *Diabetes foot disorders: a clinical practice guideline (2006 revision)*. Journal of Foot and Ankle Surgery 45 (5 Suppl): S1-S9

- Hampton, S., Kerr, A., Bree-Aslan, C. (2007) *An evaluation of a matrix replacement treatment in intractable wounds*. Posterpresentatie. Conferentie van de European Wound Management Association, Glasgow, Groot-Brittannië
- Huldt-Nystrom, T. (2006) *Amelogenin (Xelma) Norske erfaringer etter 9 måneders bruk*. SAR 14 (4): 183 188
- Huldt-Nystrom, T., Meuleneire, F., Acton, C. (2008) *Xelma, an advanced wound treatment for venous ulcers: a European perspective*. Wounds UK 4 (1): 106 110
- Internationale Diabetes Federatie (2005) *The diabetic foot: amputations are preventable*. <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1408> (geraadpleegd op 6 februari 2009)
- Internationale Diabetes Federatie (2006) *Costs of diabetes*. In: Diabetes Atlas. http://www.eatlas.idf.org/Costs_of_diabetes (geraadpleegd op 6 februari 2009)
- Johnstone, A. (2007) *Case study evaluating the effectiveness of chronic hard to heal wounds using Xelma (extracellular matrix protein)*. Posterpresentatie. Wounds UK, Harrogate, Groot-Brittannië
- Korber, A., Dissemond, J. (2008) *Behandlung bei therapierefraktären Wunden mit amelogenin: hard-to-heal – was tun?* Pflegezeitschrift 61 (3): 138 140
- Kruse, I., Edelman, S. (2006) *Evaluation and treatment of diabetic foot ulcers*. Clinical Diabetes 24 (2): 91 93
- Ladwig, G.P., Robson, M.C., Liu, R., Kuhn, M.A., Muir, D.F., Schultz, G.S. (2002) *Ratios of activated matrix metalloproteinase 9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers*. Wound Repair and Regeneration 10 (1): 26 37
- Lobmann, R., Ambrosch, A., Schultz, G., Waldmann, K., Schiwiek, S., Lehnert, H. (2002) *Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients*. Diabetologia 45 (7): 1011 1016
- Lobmann, R., Zemlin, C., Motzkan, M., Reschke, K., Lehnert, H. (2006) *Expression of matrix metalloproteinases and growth factors in diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing*. Journal of Diabetes and its Complications 20 (5): 329 335
- Margolis, D.J., Allen-Taylor, L., Hoffstad, O., Berlin, J.A. (2003) *Diabetic neuropathic foot ulcers: predicting which ones will not heal*. American Journal of Medicine 115 (8): 627 631
- Margolis, D.J., Allen-Taylor, L., Hoffstad, O., Berlin, J.A. (2004) *The accuracy of venous leg ulcer prognostic models in a wound care system*. Wound Repair and Regeneration 12 (2): 163 168
- McCardle, J., Brewin, E., Young, M. (2009) *The use of Xelma in non-healing diabetic foot wounds: A CASE SERIES*. Diabetic Foot (ter perse)
- Menke, N.B., Ward, K.R., Witten, T.M., Bonchev, D.G., Diegelmann, R.F. (2007) *Clinics in Dermatology* 25 (1): 19 25
- Mekkes, J.R., Loots, M.A., van der Wal, A.C., Bos, J.D. (2003) *Causes, investigation and treatment of leg ulceration*. British Journal of Dermatology 148 (3): 388 401
- Meuleneire, F. (2007) *A preliminary evaluation of an advanced therapy (Xelma) for the treatment of hard to heal wounds: venous leg ulcers and diabetic foot ulcers*. Posterpresentatie. Symposium on Advanced Wound Care, Tampa, Verenigde Staten
- Neely, A.N., Clendening, C.E., Gardner, J., Greenhalgh, D.G. (2000) *Gelatinase activities in wounds of healing-impaired mice versus wounds of non-healing-impaired mice*. Journal of Burn Care and Rehabilitation 21 (5): 395 402
- Odyssey, R. (1985) *Effect of inhibitors of proteolysis and arachidonic acid metabolism on burn-induced protein breakdown*. Metabolism 34 (7): 616 620
- Phillips, T., Machado, F., Trout, R., Porter, J., Olin, J., Falanga, V. en de Venous Ulcer Study Group (2000) *Prognostic indicators in venous ulcers*. Journal of the American Academy of Dermatology 43 (4): 627 630
- Pirilä, E., Korpi, J.T., Korkiamäki, T., Jahkola, T., Gutierrez-Fernandez, A., Lopez-Otin, C., Saarialho-Kere, U., Salo, T., Sorsa, T. (2007) *Collagenase 2 (MMP 8) and matrilysin 2 (MMP 26) expression in human wounds of different etiologies*. Wound Repair and Regeneration 15 (1): 47 57
- Ragnarson Tennvall, G., Hjelmgren, J. (2005) *Annual costs of treatment for venous leg ulcers in Sweden and the United Kingdom*. Wound Repair and Regeneration 13 (1): 13 18
- Richards, K., Chadwick, P. (2008) *Case study evaluation of Xelma in the treatment of hard-to-heal diabetic foot ulcers*. Posterpresentatie. Wounds UK, Harrogate, Groot-Brittannië
- Rippon, M., Davies, P., White, R., Bosanquet, N. (2007) *The economic impact of hard-to-heal leg ulcers*. Wounds UK 3 (2): 58 69
- Romanelli, M., Kaha, E., Stege, H., Wnorowski, J.W., Vowden, P., Majamaa, H., Lazaro, J.L. (2008a) *Effect of amelogenin extracellular matrix protein and compression on hard-to-heal venous leg ulcers: follow-up data*. Journal of Wound Care 17 (1): 17 23
- Romanelli M, Dini V, Vowden P, Agren MS (2008b) *Amelogenin, an extracellular matrix protein, in the treatment of venous leg ulcers and other hard-to-heal wounds: experimental and clinical evidence*. Clinical Interventions in Aging 3 (2): 263 272
- Rushton, I. (2007) *Understanding the role of proteases and pH in wound healing*. Nursing Standard 21 (32): 68, 70, 72
- Singh, N., Armstrong, D.G., Lipsky, B.A. (2005) *Preventing foot ulcers in patients with diabetes*. Journal of the American Medical Association 293 (2): 217 228
- Timmons, J. (2006) *Skin function and wound healing physiology*. Wound Essentials 1: 8 17

- Trengove, N.J., Stacey, M.C., MacAuley, S., Bennett, N., Gibson, J., Burslem, F., Murphy, G., Schultz, G. (1999) *Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors*. *Wound Repair and Regeneration* 7 (6): 442 452
- Uusimaki, K., Poyry, A. (2006) *Evaluation of a new extracellular matrix protein for wound treatment on a hard-to-heal venous leg ulcer: a case study evaluation*. Posterpresentatie. Wounds UK, Harrogate, Groot-Brittannië
- Vande Berg, J.S., Rose, M.A., Haywood-Reid, P.L., Rudolph, R., Payne, W.G., Robson, M.C. (2005) *Cultured pressure ulcer fibroblasts show replicative senescence with elevated production of plasmin, plasminogen activator inhibitor 1, and transforming growth factor-beta1*. *Wound Repair and Regeneration* 13 (1): 76 83
- Vowden, P., Romanelli, M., Peter, R., Bostrom, A., Josefsson, A., Stege, H. (2006) *The effect of amelogenins (Xelma®) on hard-to-heal venous leg ulcers*. *Wound Repair and Regeneration* 14 (3): 243 246
- Vowden, K., McGowan, J., Pilcher, M., D'Arcy, A., Renton, C., Warner, V., Megson, J., Vowden, P. (2007a) *Experience with the use of an amelogenin-based extracellular matrix substitute (Xelma) in the management of a variety of complex hard-to-heal chronic wounds*. Posterpresentatie. Wounds UK, Harrogate, Groot-Brittannië
- Vowden, P., Romanelli, M., Price, P. (2007b) *Effect of amelogenin extracellular matrix protein and compression on hard-to-heal venous leg ulcers*. *Journal of Wound Care* 16 (5): 189 195
- Vowden, K., D'Arcy, A. (2008) *Treatment of hard-to-heal diabetic and neuropathic foot ulcers with amelogenin, an extracellular matrix protein*. Posterpresentatie. 3rd Congress of the World Union of Wound Healing Societies, Toronto, Canada
- Wall, S.J., Sampson, M.J., Levell, N., Murphy, G. (2003) *Elevated matrix metalloproteinase 2 and 3 production from human diabetic dermal fibroblasts*. *British Journal of Dermatology* 149 (1): 13 16
- White, R. (2006) *Delayed wound healing: who, what, when and why?* *Primary Health Care* 18 (2): 40 45
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H (2004) *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. *Diabetes Care* 27 (10): 2568 2569
- Yager, D.R., Zhang, L.Y., Liang, H.X., Diegelmann, R.F., Cohen, I.K. (1996) *Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids*. *Journal of Investigative Dermatology* 107 (5): 743 748
- Yager, D.R., Nwomeh, B.C. (1999) *The proteolytic environment of chronic wounds*. *Wound Repair and Regeneration* 7 (6): 433 441