

HET DIABETISCH ULCUS: NIEUWE ONTWIKKELINGEN IN DE BEHANDELING DEEL 2 VAN EEN OVERZICHTSARTIKEL

L.C. Schreuders *, K. Bakker **, G.J.M. Akkersdijk ***

Het voetulcus is een veelvoorkomende en ernstige complicatie bij diabetes mellitus. Prompte en adequate behandeling is van groot belang. Neuropathie, biomechanische overbelasting en slechte perifere vascularisatie zijn etiologische factoren. Infectie kan het proces verergeren. Naast anamnese en lichamelijk onderzoek dient aanvullend onderzoek hiernaar plaats te vinden. De behandeling is gericht op etiologische factoren, waaronder drukontlasting en eventuele vaatreconstructie, en lokaal op het ulcus met debride-ment en infectiebestrijding. Bloedglucose-waarden dienen goed te worden gereguleerd.

Over de juiste wondbehandeling bestaat geen consensus. In gerandomiseerde onderzoeken moet de optimale effectiviteit van verschillende wondverband-middelen worden vastgesteld. Met biotechnologische technieken zijn nieuwe middelen ontwikkeld. Een overzicht wordt gegeven. Een multidisciplinaire voeten-polikliniek is essentieel voor de behandeling en follow up van diabetische voetulcera.

In dit tweede deel van het overzichtsartikel over het diabetisch ulcus worden nieuwe behandelingsmetho-den uiteengezet. Afsluitend volgt er een beschouwing door de auteurs.

In het reeds verschenen eerste deel van dit overzichtsartikel ('Het diabetisch ulcus: pathofysiologie, dia-gnostiek en behandeling', WCS Nieuws, juni 2001) werd de pathofysiologie, diagnostiek en behandeling van het diabetisch ulcus besproken.

INLEIDING

Met behulp van biotechnologische technieken zijn nieuwe middelen voor de behandeling van het diabe-tisch ulcus ontwikkeld. Het gaat hierbij om de volgende middelen: lokale 'platelet-derived' groeifacto-ren, granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) en huidsubstituten. Wondgenezing zou hierdoor kunnen worden versneld. Hyperbare zuurstof is een behandelingsmethode die mogelijk ook therapeutisch zou kun-nen werken.

Al deze nieuwe middelen worden momenteel op effectiviteit getest. Vooralsnog is alleen de 'platelet-deri-

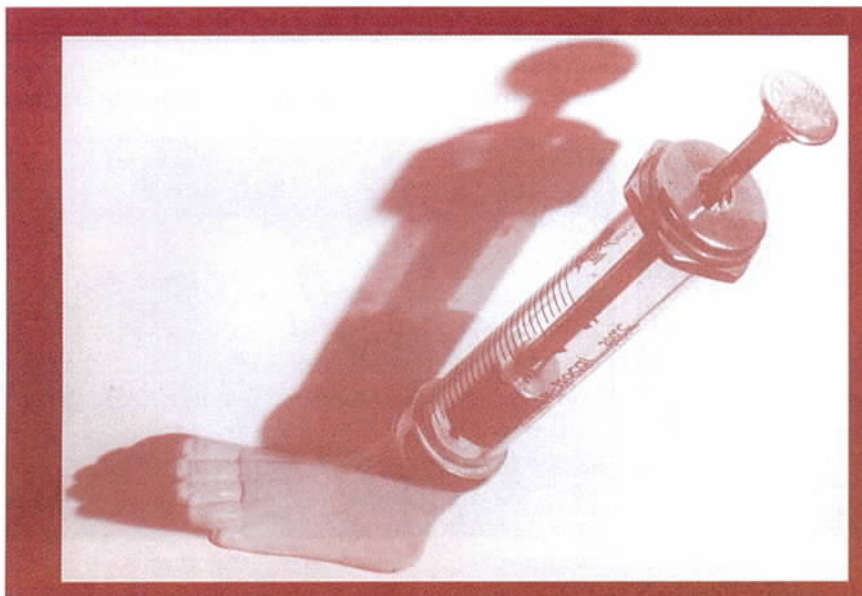
ved' groeifactor (becaplermine) voor gebruik bij patiënten met een chro-nisch neuropathisch ulcus goedge-keurd.

GROEIFACTOREN

-arginine-glycine-aspartaatzuur
peptidematrix: RGDpm
-recombinant basale fibroblastaire
groeifactor: rbFGF
-recombinant humaan trombocytai-re groeifactor: rhPDGF-becapler-mine (Regranex®)
-trombine-geïnduceerd humaan
trombocyttaire groeifactor:
CT-102

Groeifactoren komen van nature in het lichaam voor. Ze zijn betrokken bij de wondgenezing door stimulatie van de replicatie en synthese van de cellulaire matrix en door bevoor-de-ring van angiogenese (15).

Bovengenoemde groeifactoren wor-den verkregen met behulp van recombinant-DNA-technologie, en worden nog getest in fase III en IV-studies. Regranex® is de eerste groei-factor die is goedgekeurd voor het gebruik bij diabetische ulcera. Het wordt verkregen uit menselijke trombocyten, macrofagen en endot-heelcellen. De indicatiestelling voor Regranex® is een langdurig bestaand neuropathisch ulcus met een opper-vlakte van maximaal 5 cm², die de volledige dikte van de huid inneemt. De gel wordt aangebracht op het wondoppervlak, met als vehiculum een waterige carboxymethylcellulose gel. Zo ontstaat een goede vochtig-heidsgraad in het wondbed. Door chemotactische en mitogene stimuli die deze groeifactor in de lokale omgeving afgeeft, worden eigen cel-len tot wondherstel aangezet (16). Een analyse van vier prospectieve studies naar de effectiviteit van rhPDGF (becaplermine gel; Regranex®) liet 40-50% verbetering in wondgenezing zien, met een aan-zienlijke verkorting van de behande-lingsperiode met 4 tot 6 weken(17).



Een dubbelblind onderzoek met 118 patiënten had bij twintig weken een genezingsresultaat van 48% met rhPDGF (30µg/g) versus 25% bij gebruik van een placebo ($P=0.01$) (18). Een ander onderzoek met 382 patiënten liet na twintig weken een genezingsresultaat zien van 50% versus 35% ($P=0.007$) (19). Doch in hetzelfde onderzoek was er geen verschil in uitkomst bij de groep patiënten die met rhPDGF van 30µg/g waren behandeld in vergelijking met de placebogroep. Regranex® heeft een sterkte van 100µg/g. Het lijkt een potentieel belangrijke toevoeging aan de conventionele behandelingsmogelijkheden.

GRANULOCYT - KOLONIE-STIMULERENDE FACTOR - G-CSF FILGRASTIM

Deze stof is een endogene hemopoëtische groeifactor die van nature in het lichaam voorkomt. Het reguleert de productie en afgifte van functionele neutrofiële granulocyten door het beenmerg. Dit is met name van

invloed bij infecties. Bij diabetes mellitus is er sprake van een verlaagde afweer, mede op basis van een verminderde activiteit van neutrofiële granulocyten (20,21). Toepassing van deze factor bij de behandeling van een diabetisch ulcus zou mogelijk een belangrijke ondersteuning kunnen vormen waardoor amputaties voorkomen kunnen worden (22).

G-CSF Filgrastim is vervaardigd door middel van recombinant-DNA-technologie. De resultaten van dit middel lijken veelbelovend. In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek met 40 patiënten werd het effect van zeven dagen behandeling met Neupogen® of met een placebo na twintig weken vergeleken (23). De opnameduur was aanzienlijk korter dan in de placebogroep (10 versus 17,5 dagen; $P=0.02$), evenals de duur van de behandeling met intraveneuze antibiotica (8,5 versus 14,5 dagen; $P=0.02$). Nader onderzoek naar de lange termijn effecten en eventuele bijwerkingen is gewenst.

HUIDSUBSTITUTEN - DERMAGRAFT®

Selectief verwijderde voorhuiden van pasgeboren jongetjes zijn gebruikt om neonatale huidfibroblasten in vitro te kweken tot menselijke dermis. Met behulp van de gekweekte fibroblasten ontstaat een basislaag waarover de eigen epidermis kan groeien, waardoor epithelisatie sneller zal worden bereikt. Dermagraft® is een huidsubstituut. Bij een meta-analyse van verschillende onderzoeksresultaten was er bij twaalf weken na gebruik van Dermagraft® sprake van een niet-significante verbetering in genezing van 21% (24). In een tweede prospectieve studie wordt de therapeutische waarde van Dermagraft® geëvalueerd. Vooral nog zijn er geen afstotingsreacties gevonden. Het huidsubstituut zou kunnen worden gebruikt bij langdurige ulcera die slecht reageren op conventionele therapie (25). Het is echter nog niet goedgekeurd voor gebruik bij de behandeling van diabetische ulcera.



Figuur 1. Ulcus met exudaat en cellulitis



Figuur 2. Verwijderen van callus door podotherapie.



Figuur 3. Twee stappen in de behandeling van de voet met TCC (total contact cast), waardoor drukvermindering op het ulcus ontstaat.

HYPERBARE ZUURSTOF THERAPIE

Deze methode houdt in dat het ulcus aan een omgeving van 100% zuurstof wordt blootgesteld. Hiervoor wordt een beenkast dan wel een ruimte voor de gehele patiënt gebruikt. In het laatste geval is er sprake van een verhoging van de oxygenatie door inhalatie. Het verhoogde aanbod aan zuurstof bevordert het granulatiweefsel. Tevens is er mogelijk een antibacterieel effect op anaerobe micro-organismen (24). Het lange termijn effect is nog niet geheel duidelijk. Een groot gerandomiseerd onderzoek moet de effectiviteit vaststellen.

BESCHOUWING

De problematiek van de diabetische voet is divers en daarmee is ook een uitgebreid pakket aan behandelingen noodzakelijk. Met diverse mogelijkheden voor vermindering van druk, vaatbehandeling en infectiebestrijding is inmiddels ruime ervaring opgedaan en de effectiviteit hiervan is bewezen in verscheidene studies. Met betrekking tot de wondverzorging bestaat er nog onvoldoende informatie over het effect van verschillende typen verbandmiddelen. Er is geen consensus over wondbedekking. Gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van de verscheidene wondbehandelingen blijkt moeilijk uitvoerbaar. De literatuur bestaat voornamelijk uit zogenaamde 'case series', of is gebaseerd op descriptieve data. In een recente meta-analyse werd geconcludeerd dat de werkzaamheid van alle middelen redelijk overeenkomt, waardoor er geen harde conclusies kunnen worden getrokken uit onderzoeken met een kleine patiëntengroep (24). De keuze voor een specifiek wondverbandmiddel is dus niet gebaseerd op evidence-based onderzoek, maar meer op de ervaringen van de behandelaar. Nieuwe middelen door recombinant-DNA technologie of 'bio-engineering' lijken veelbelovend. Andere studies hebben gekeken naar de effectiviteit van onder meer hyperbare zuurstoftherapie en huidsubstituten. Hieruit zijn vooralsnog geen concrete conclusies te trekken. Effecten op grote schaal moeten worden vastgesteld in

grote gerandomiseerde en dubbelblinde onderzoeken.

De behandeling van patiënten die zich in ons ziekenhuis presenteren met een diabetisch voetulcus, omvat ten eerste een goede chirurgische wondbehandeling: debridement, mechanische drukverlichting en herstellen van de huidperfusie. Bij bewezen ischemie zal de perifere circulatie zo mogelijk moeten worden verbeterd. Een neuropathisch plantair ulcus dient, indien er geen sprake is van ischemie of infectie, bij voorkeur met TCC te worden behandeld (22). Als na vier weken TCC geen aanzienlijke verbetering is opgetreden, zou men de patiënt kunnen behandelen met rhPDGF becaplermine. Helaas wordt dit door de ziektekostenverzekeraar nog niet vergoed. Bovendien dient aandacht te worden gegeven aan systemische problemen, zoals het optimaliseren van de diabetesregulatie en het behandelen van comorbiditeit.

Infecties worden behandeld met antibiotica volgens het CBO-schema. In de fase van genezing zal uitgebreid aandacht moeten worden gegeven aan schoeiselaanpassingen ten einde goed beschermd te kunnen revalideren. Regelmatige inspectie van de voet is en blijft de sleutel tot snelle en adequate behandeling van het diabetisch voetulcus. Preventie is te preferen boven genezing. De patiënt moet leren letten op goede voethygiëne, adequaat schoeisel en leefregels. Het belang van een goede instelling op normoglycemische bloedwaarden dient duidelijk te worden gemaakt.

Patiëntenvoorlichting speelt een zeer belangrijke rol bij de preventie van nieuwe voetulcera.

De multifactoriële genese van het diabetische ulcus heeft in het verleden niet altijd tot een eenduidige behandeling geleid. Er bestond een aanzienlijk verschil in aanpak bij de verschillende behandelaars. Doch juist de multifactoriële genese moet leiden tot bundeling van krachten. In een gespecialiseerde (voeten)polikliniek werken verscheidene disciplines samen. Zo'n speciale voetenpoli voor mensen met diabetes werd in 1987 opgezet in het Spaarne Ziekenhuis te Heemstede. In een

retrospectief onderzoek door Bakker en Dooren werden de resultaten vergeleken met eenzelfde periode vóór de oprichting van de voetenpoli. Zij concludeerden dat de speciale voetenpolikliniek het aantal amputaties met 44% deed verminderen en kostenbesparend werkte (26). De patiënt zou minstens eenmaal per jaar in follow-up moet worden teruggezien. Zij adviseerden dat de centrale personen een podotherapeut en een verpleegkundige moeten zijn. In de CBO-consensus diabetische voet van 1998 wordt de vorming van een multidisciplinair voetenteam noodzakelijk geacht voor de behandeling van diabetische ulcera (13). Tot de andere teamspelers van dit voetenteam behoren een internist, een vaatchirurg, een revalidatiearts, een orthopedisch schoenmaker en een gipsverbandmeester. Zo kan een optimale behandeling met een heldere kwaliteitscontrole worden gewaarborgd.

* **L.C. Schreuders, arts-assistente chirurgie**

** **Dr. K. Bakker, internist-endocrinoloog**

*** **Dr. G.J.M. Akkersdijk, chirurg**

Spaarne Ziekenhuis, locatie Heemstede

**Afdelingen chirurgie en interne geneeskunde
Postbus 354
2100 AJ Heemstede**

LITERATUUR

1. Bakker K, Dooren J. Een gespecialiseerde voetenpolikliniek voor diabetespatiënten vermindert het aantal amputaties en is kostenbesparend. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138(11): 565-569.
2. International Consensus on the Diabetic Foot by the International Working Group on the Diabetic Foot. May 1999.
3. Michels RPJ. Consensus 'diabetische voet'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 112-116.
4. Boulton AJM. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diab Med* 1996; 13: S12-S16.
5. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the

- Framingham study. *Am J Med* 1990; 88:376-381.
6. LoGerfo FW, Coffman JD. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes: implications for foot care. *N Engl J Med* 1984; 311: 1615-1619.
 7. Robson MC, Stenberg BD, Heggars JP. Wound healing alterations caused by infection. *Clin Plast Surg* 1990; 17: 485-92.
 8. Edmonds ME, Blundell MP, Morris HE, et al. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialised foot clinic. *Q J Med* 1986; 232: 763-71.
 9. McNeeley MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, et al. The independent contributors of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulcerations. *Diabetes Care* 1995; 18:216-219.
 10. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on diabetic foot wound care. *Diab Care* 1999; 22(8): 1354-60.
 11. Mueller MJ, Diamond JE, Sinacore DR, et al. Total contact casting in treatment of diabetic plantar ulcers. Controlled clinical trial. *Diab Care* 1989; 12:384-388.
 12. Legerfo FW, Gibbons GW, Pomposelli FB et al. Trends in the care of the diabetic foot: expanded role of arterial reconstruction. *Arch Surg* 1992; 127: 617-621.
 13. Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) en Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Diabetische voet. In: NDF-CBO. Diabetische retinopathie, diabetische nefropathie, diabetische voet & hart-en vaatziekten bij diabetes mellitus 1998. Utrecht: CBO; 1998.
 14. Rodeheaver G, Bellamy W, Kody M. Bactericidal activity and toxicity of iodine-containing solutions in wounds. *Arch Surg* 1982; 117: 181-185.
 15. Pierce GF, Mustoe TA, Altmann BW, et al. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem* 1991; 45: 319-26.
 16. Grotendorst GR, Martin GR, Pencev D, et al. Stimulation of granulation tissue formation by platelet-derived growth factor in normal and diabetic rats. *J Clin Invest* 1985; 76: 2323.
 17. Ladin D. Becaplermin Gel (PDGF-BB) as Topical Wound Therapy. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(3):1230-1231.
 18. Steed DL, Donohoe D, Webster M, et al. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 61-66.
 19. Wieman TJ, Sniell JM, Yachin S. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (Becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. *Diab Care* 1998; 21: 822-827.
 20. Sato N, Shimizu H, Suwa K, et al. MPO activity and generation of active O₂ species in leucocytes from poorly controlled diabetic patients. *Diab Care* 1992; 15: 1050-52.
 21. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, et al. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diab Care* 1992; 15: 256-60.
 22. Bakker K, Schaper NC. Het diabetisch voetulcus: nieuwe ontwikkelingen in de behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(9): 409-12.
 23. Gough A, Clapperton M, Rolando N, et al. Randomised placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection. *Lancet* 1997; 350: 855-9.
 24. Mason J, O'Keeffe, Hutchinson A, et al. A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. II: treatment. *Diab Med* 1999; 16: 889-909.
 25. Edmonds ME, Foster AV, McColgan M. 'Dermagraft': a new treatment for diabetic foot ulcers. *Diab Med* 1997; 14: 1010-1011.

WCS /S/E/R/V/I/C/E/

"BRANDWONDENZORG IS TOTALE ZORG"

THEMANUMMER WCS NIEUWSBRIEF

Een breed overzicht over de huidige stand van zaken van de Nederlandse Brandwondenzorg, in een speciale uitgave van de WCS Nieuwsbrief.

Deze uitgave kost slechts f 25,- per stuk (exclusief verpakings- en verzendkosten)

en kan besteld worden via:

DE WCS BESTELIJN: 0252-223392.