

Hyperbare zuurstoftherapie bij diabetische wonden: de DAMOCLES-trial

T.B. Santema, R.M. Stoekenbroek, M.J.W. Koelemay, D.A. Legemate, J.A. Reekers, D.T. Ubbink*

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met diabetes lopen extra risico op slecht genezende wonden aan hun enkel of voet. Omdat er steeds meer diabetespatiënten komen, zullen er naar verwachting ook meer diabetische ulcera ontstaan. Diverse specialisten, zoals vaatchirurgen, wondverpleegkundigen, diabetologen en podotherapeuten, proberen deze patiënten zo goed mogelijk te verzorgen en te behandelen. De behandeling is helaas complex en lang niet altijd succesvol, zeker wanneer ook de doorbloeding van het been verminderd is.

Hyperbare zuurstoftherapie (HZT) kan een goede aanvullende behandeling zijn om de wond toch te laten genezen en eventueel zelfs een amputatie te voorkomen. Het beschikbare bewijsmateriaal voor de effectiviteit van HZT suggereert dat diabetische ulcera sneller genezen en misschien ook grote amputaties kunnen worden voorkomen. Deze evidence is echter afkomstig uit kleine trials met uiteenlopende patiëntenpopulaties en interventies (1-3). Tevens is de kosteneffectiviteit nog niet bewezen (4-5).

Daarom is vanuit het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam een trial opgezet om dit te gaan uitzoeken, met subsidie van ZonMw. In deze DAMOCLES-trial (dat staat voor: 'Does Applying More Oxygen Cure Lower

Extremity Sores?') willen wij onderzoeken of HZT, als toevoeging op de standaard vaatchirurgische behandeling en wondzorg, (kosten)effectief is voor de wondgenezing en het voorkomen van amputaties (6).

Alle tien Nederlandse HZT-centra verlenen hun medewerking aan deze trial (figuur 1). Vijfendertig ziekenhuizen zullen patiënten includeren, van wie de helft wordt behandeld met HZT. Dit maakt deze trial tot de grootste die tot nog toe in de wereld is uitgevoerd. Het is daarom erg belangrijk dat we zoveel mogelijk patiënten kunnen laten meedoen om een zo duidelijk mogelijk antwoord op onze vraagstelling te krijgen.

De studieopzet

In totaal willen wij 275 patiënten met een ischemisch diabetisch ulcus includeren. Patiënten worden door randomisatie ingedeeld in twee groepen. De helft van de patiënten zal naast de reguliere behandeling hyperbare zuurstoftherapie ontvangen, de andere helft ontvangt alleen de reguliere behandeling (zoals antibiotica, lokale wondzorg en een vaatoperatie: bypass of dotterbehandeling) (figuur 2).

Eventuele vaatoperaties worden uitgevoerd nadat de patiënt is gerandomiseerd, maar vóórdat de HZT-behandeling is begonnen. Op deze manier wordt de HZT-behandeling niet onderbroken. De mogelijkheid om een vaatoperatie uit te voeren dient vóór randomisatie te worden vastgesteld, om te voorkomen dat de uitslag van de randomisatie de keuze voor het uitvoeren van een vaatoperatie beïnvloedt.

Patiënten die geïncludeerd worden in de studie hebben een ulcus, amputatiewond of necrose aan voet of onderbeen



Figuur 1

(graad twee tot vier volgens de classificatie van Wagner) en ischemie van het been (enkelbloeddruk <70 mmHg, of teenbloeddruk <50 mmHg, of transcutane zuurstofspanning (T_{cp}O₂) <40 mmHg).

Niet alle patiënten komen voor deelname aan deze studie in aanmerking. Aangezien er een aantal medische redenen zijn om de patiënt niet met HZT te behandelen en omdat er factoren zijn die een grote versturende invloed hebben op de wondgenezing, hebben wij de volgende exclusiecriteria opgesteld:

- COPD in gold-stadium IV
- Gebruik van cytostatica, immunosuppressiva of systemische glucocorticoiden >10 mg/dag
- Dialyse-afhankelijkheid
- Gemetastaseerde maligniteit
- Zwangerschap
- Een externe pacemaker of linker ventrikelfalen met een ejectionfracatie <20%
- Onvoldoende begrip van de Nederlandse taal of geestelijk niet in staat om vragenlijsten in te vullen

Hyperbare zuurstoftherapie en de belasting voor de patiënt
Als de patiënt loot voor aanvullende HZT, dan krijgt deze een afspraak voor een intake bij het dichtstbijzijnde HZT-centrum. Deze centra zijn gevestigd in Amsterdam, Zwijndrecht, Arnhem, Geldrop, Hoogeveen, Sneek, Rotterdam, Goes, Waalwijk en Rijswijk (figuur 1). De patiënt zal HZT-behandelingen van ieder ongeveer 90 minuten ondergaan totdat de wond is genezen of het maximale aantal van 40 sessies is bereikt. Dit duurt in dat geval maximaal acht weken.

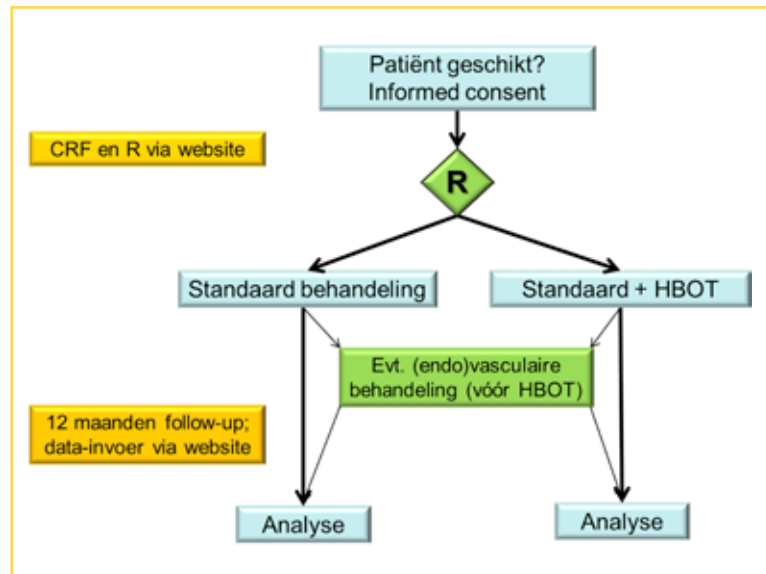
Als de patiënt loot voor de standaard behandeling zonder aanvullende HZT, dan blijft de belasting voor de patiënt beperkt tot het invullen van een aantal vragenlijsten. Wij vragen alle deelnemers de eerste acht weken een dagboek bij te houden met pijnscores en gebruikte verbandmaterialen. Daarnaast sturen wij de patiënten na drie, zes en twaalf maanden vragenlijsten over de kwaliteit van leven. De follow-up bezoeken waarin de wond wordt beoordeeld, zullen doorgaans samenvallen met de gebruikelijke polikliniekbezoeken.

Uitkomstmaten

Naast de kosteneffectiviteit van HZT zijn de primaire eindpunten van de studie:

- 1) de afwezigheid van amputatie boven de enkel na twaalf maanden en
- 2) het bereiken van, en de tijd tot, volledige wondgenezing.

Secundaire eindpunten zijn onder andere: pijnscore, afwezigheid van kleinere amputaties, T_{cp}O₂, kwaliteit van leven, noodzaak tot vasculaire interventie en eventuele



Figuur 2

ongewenste bijwerkingen van de behandeling.

Werkzaamheden vaatchirurgen en wondverpleegkundigen
Zowel vaatchirurgen, wondverpleegkundigen als wondconsulenten kunnen patiënten includeren in de studie. Bij elke geschikte patiënt is het van belang dat wordt vastgesteld of de patiënt technisch operabel is. De relevante patiëntgegevens worden bij inclusie ingevuld in het trial dossier op de trialwebsite (www.damocles-trial.nl). Daarna zal de vaatchirurg of wondverpleegkundige de follow-up doen na drie, zes en twaalf maanden op de polikliniek om o.a. de wondgenezing te beoordelen.

Stand van zaken

Op dit moment doen er ruim 40 patiënten mee aan de studie. Belangrijk is om patiënten al vóór een mogelijke vaatoperatie te includeren, anders zouden alleen vaatchirurgisch uitbehandelde patiënten meedoen. Veel patiënten hebben het ervoor over om de (dagelijkse) reis naar het dichtstbijzijnde HZT-centrum te maken om misschien meer kans te hebben om hun wond te laten genezen en hun been te kunnen behouden. Ook al kan de behandeling belastend zijn, toch vinden veel patiënten het een gezellige activiteit omdat ze in contact komen met andere lotgenoten. Reiskosten en de HZT-behandeling worden vergoed door de verzekeraar. Toch raden we het af om HZT-behandeling buiten de trial om aan te bieden; dit is immers de enige manier om een goed antwoord te kunnen krijgen op de vraag of HZT voor deze patiënten effectief is. Omdat we de patiënten na inclusie nog een jaar volgen, zijn de eerste resultaten van de trial pas over enkele jaren te verwachten.

Geschikte patiënt of meer informatie?

Wij nodigen nieuwe patiënten van harte uit om deel te

nemen aan de studie. Heeft u een geschikte patiënt voor deelname aan de studie? Neem dan contact met ons op! Wij zullen u zoveel mogelijk assisteren bij de inclusie en het vervolg.

Voor extra informatie over de trial verwijzen wij u naar www.damocles-trial.nl. Doet het ziekenhuis waarin u werkzaam bent nog niet mee aan de studie, maar heeft u wel interesse in deelname? Neem ook dan contact met ons op. Vragen over de trial kunt u stellen per e-mail op studieinfo@damocles-trial.nl of u kunt bellen naar 06-441 73 008.

Literatuur

1. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. **Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds**. Cochrane Database Syst Rev 2012;(4):CD004123.
2. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. **Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes**. Diabetes Care 2010;33:998-1003.
3. O'Reilly D, Pasricha A, Campbell K, et al. **Hyperbaric Oxygen therapy for diabetic ulcers: systematic review and meta-analysis**. Int J Technol Assess Health Care 2013;29:269-81.
4. Van der Staal SR, Ubbink DT, Lubbers MJ. Comment on: **Lipsky and Berendt. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot wounds: has hope hurdled hype?** Diabetes Care 2010;33:1143-5. Comment: Diabetes Care. 2011;34:e110.
5. Löndahl M. **Hyperbaric oxygen therapy as treatment of diabetic foot ulcers**. Diabetes Metab Res Rev 2012;28:78-84.
6. Stoekenbroek RM, Santema TB, Koelemay MJ, van Hulst RA, Legemate DA, Reekers JA, Ubbink DT. **Is additional hyperbaric oxygen therapy cost-effective for treating ischemic diabetic ulcers? Study protocol for the Dutch DAMOCLES multicenter randomized clinical trial**. J Diabetes 2014;27. [Epub ahead of print].

* T.B. (Katrien) Santema, R.M. (Robert) Stoekenbroek, M.J.W. (Mark) Koelemay, D.A. (Dink) Legemate, D.T. (Dirk) Ubbink, afdeling chirurgie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam en J.A. (Jim) Reekers, afdeling radiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Contact

d.ubbink@amc.nl