



Vrije Universiteit Brussel

Vrije Universiteit Brussel
Faculteit Geneeskunde en Farmacie
Vakgroep Geneeskunde
Onderzoeksdienst Dermatologie
Universitair Ziekenhuis Brussel

**Extracorporele shockwave therapie bij de
behandeling van chronische ulceraties:
het effect op de wondheling en op de
levenskwaliteit**

Masterproef voorgedragen tot het behalen van de graad van
Master of Medicine in de Geneeskunde

Gaëlle Leemans

Promotor:
Prof. Dr. J. Gutermuth

Co-promotor:
Dr. S. Baharlou

Academiejaar 2014 - 2015



De auteur en de promotor geven de toelating deze masterproef voor consultatie beschikbaar te stellen en delen te kopiëren voor persoonlijk gebruik.

Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit deze masterproef.

WOORD VOORAF

Het schrijven van deze masterproef zou niet mogelijk geweest zijn zonder de hulp, steun en medewerking van verschillende mensen. Daarom wil ik een dankwoord richten tot iedereen die heeft bijgedragen tot de realisatie van dit eindwerk.

In de eerste plaats tot Prof. Dr. Gutermuth, diensthoofd Dermatologie van het UZ Brussel en tevens mijn promotor. Ik wil hem bedanken mij dit interessante onderzoeksonderwerp te hebben aangeboden en mij gedurende deze maanden begeleid en bijgestaan te hebben. Daarnaast wil ik Dr. Baharlou, resident Dermatologie van het UZ Brussel en mijn co-promotor, uitvoerig bedanken voor de praktische organisatie van de studie en het opvangen van de patiënten tijdens mijn afwezigheid.

Speciale dank gaat uit naar Mw. Jeannine Spinnael, Valerie Hanssens en Ingrid De Schryver, verpleegkundigen van de wondkliniek van het UZ Brussel, voor hun hulp bij het zoeken van studiepatiënten, het ter beschikking stellen van hun lokalen en de aangename sfeer waarin elke week samengewerkt kon worden.

Ook bedank ik Dr. Aerden, vaatchirurg van het UZ Brussel, voor de kritische kijk op mijn onderzoek en zijn hulp bij het zoeken naar geschikte patiënten tijdens zijn consultaties op de diabetes kliniek.

Daarnaast wil ik Dr. Hillary, resident Dermatologie van het UZ Brussel, danken voor zijn hulp bij het opstarten van de studie en Dr. Janmohamed, assistent Dermatologie van het UZ Brussel, voor zijn medewerking aan de statistische analyse. Mw. Gerd Ceysens, medisch afgevaardigde van ORTHO-MEDICO NV, bedank ik voor het ter beschikking stellen van het toestel, de uitgebreide informatie en haar hulp bij technische problemen.

Tot slot dank ik ook mijn vrienden en familie en in het bijzonder mijn ouders om mij de kans te hebben gegeven een opleiding Geneeskunde te kunnen volgen en mij op alle mogelijke manieren bijgestaan te hebben tijdens deze periode.

INHOUDSOPGAVE

1. INLEIDING	7
2. LITERATUURSTUDIE	8
2.1. ULCERATIES.....	8
2.1.1. INLEIDING	8
2.1.2. OORZAKEN.....	9
2.1.2.1. CHRONISCH VENEUZE INSUFFICIËNTIE	10
2.1.2.2. PERIFEER ARTERIEEL VAATLIJDEN	11
2.1.2.3. DIABETES MELLITUS	12
2.1.2.4. DECUBITUS	14
2.1.3. WONDHELING	16
2.1.4. BEHANDELING	19
2.1.4.1. STANDAARDTHERAPIE.....	19
2.1.4.1.1. REINIGEN.....	19
2.1.4.1.2. DEBRIDEREN	20
2.1.4.1.3. DRESSINGS	20
2.1.4.2. ADJUVANTE THERAPIE.....	21
2.1.4.2.1. HYPERBARE ZUURSTOF	22
2.1.4.2.2. NEGATIEVE DRUK.....	22
2.1.4.2.3. LARVEN	23
2.1.4.2.4. HUID TRANSPLANTATIES	24
2.1.4.2.5. OVERIGE.....	24
2.1.4.3. SPECIFIEKE THERAPIE	25
2.1.4.3.1. INFECTIE	25
2.1.4.3.2. CHRONISCH VENEUZE INSUFFICIËNTIE.....	26
2.1.4.3.3. PERIFEER ARTERIEEL VAATLIJDEN	26
2.1.4.3.4. DIABETES MELLITUS.....	27
2.1.5. GEVOLGEN.....	28

2.2. EXTRACORPORELE SHOCKWAVE THERAPIE	29
2.2.1. INLEIDING	29
2.2.2. WERKING	29
2.2.3. EFFECTEN.....	31
2.2.3.1. ANGIOGENESE	31
2.2.3.2. INFLAMMATIE.....	34
2.2.3.3. BACTERIËLE INFECTIE.....	34
2.2.3.4. OSTEOGENESE	35
2.2.3.5. PIJNMODULATIE	36
2.2.3.6. LYMFANGIOGENESE	37
2.2.3.7. MYOCARDIALE BLOEDFLOW.....	37
2.2.3.8. NEVENEFFECTEN.....	38
2.2.4. TOEPASSINGEN.....	38
3. DOELSTELLINGEN.....	40
4. MATERIAAL EN METHODEN	41
4.1 ALGEMEEN	41
4.2 PATIËNTENPOPULATIE.....	41
4.3 BIJKOMENDE ONDERZOEKEN	42
4.4 VRAGENLIJSTEN EN SCHALEN.....	42
4.5 SHOCKWAVE THERAPIE	42
4.6 STATISTISCHE ANALYSE	45
5. RESULTATEN.....	46
5.1 PATIËNTENPOPULATIE.....	46
5.2 WONDKARAKTERISTIEKEN.....	48
5.3 LEVENSKWALITEIT EN PIJN.....	57
5.4 SHOCKWAVE THERAPIE	59

6. BESPREKING	60
6.1 PATIËNTENPOPULATIE.....	60
6.2 WONDKARAKTERISTIEKEN.....	61
6.3 LEVENSKWALITEIT EN PIJN.....	63
6.4 SHOCKWAVE THERAPIE	64
6.5 ONDERZOEKSKARAKTERISTIEKEN	65
6.6 TOEKOMSTPERSPECTIEVEN	66
7. BESLUIT	67
SAMENVATTING.....	68
ABSTRACT	70
REFERENTIES	71
AFBEELDINGEN EN TABELLEN	76
ADDENDA	78
I. Oorzaken van ulceraties	78
II. CEAP classificatie van veneuze ulceraties	80
III. NPUAP classificatie van decubitus ulceraties	80
IV. Wagner classificatie van diabetes ulceraties	81
V. PEDIS classificatie van diabetes ulceraties	82
VI. Dermatology Life Quality Index	82
VII. Visual Analogue Scale	83

1. INLEIDING

Chronische wonden zijn wereldwijd een omvangrijk gezondheidsprobleem geworden met belangrijke medische, sociale en financiële gevolgen. Door de verouderende bevolking en een toename van het aantal patiënten met chronische aandoeningen zoals diabetes mellitus, veneuze insufficiëntie en perifeer arterieel vaatlijden, neemt het aantal langdurig aanwezige ulceraties tot op heden nog steeds toe. Omdat deze letsels vaak moeilijk helen met behulp van de beschikbare standaardtherapieën en het genezingsproces van chronische wonden een complexe entiteit blijft, is de laatste jaren veel onderzoek gebeurd naar de ontwikkeling van nieuwe adjuvante behandelingen.

Extracorporele shockwave therapie, gebaseerd op de toediening van lokale akoestische drukgolven, wordt vandaag niet enkel gebruikt bij de behandeling van urolithiase, maar ook bij acute of chronische bot-, gewrichts- en weke delen letsels. De precieze onderliggende werkingsmechanismen zijn nog niet volledig gekend, maar mogelijk spelen een stimulatie van de angio- en osteogenese, reductie van de inflammatie, vermindering van de bacteriële load en afname van het lymfoedeem een belangrijke rol. Recente studies hebben aangetoond dat shockwave therapie bijkomende positieve effecten heeft op de genezing van ulceraties van uiteenlopende etiologie, met verkorting van de helingstijd tot gevolg.

Deze masterproef werd opgezet om de efficiëntie van shockwave therapie bij patiënten met chronische ulceraties na te gaan, zowel op de wondheling als op de levenskwaliteit, alsook om de neveneffecten en het veiligheidsprofiel te onderzoeken. Hiervoor werd een unicentrische, interventionele pilootstudie opgestart met een aantal patiënten van de dienst Dermatologie van het Universitair Ziekenhuis Brussel.

Achtereenvolgens zal een overzicht gegeven worden van de beschikbare literatuur in verband met (chronische) wonden en shockwave therapie, de doelstellingen en gebruikte methoden van de studie, de resultaten met bespreking en tot slot het besluit van het uitgevoerde onderzoek.

2. LITERATUURSTUDIE

2.1. ULCERATIES

2.1.1. INLEIDING

Een *ulceratie* of *ulcus* wordt gedefinieerd als een huiddefect waarbij het weefselverlies zich uitstrekt tot de diepe lagen van de huid, namelijk tot de dermis (lederhuid) en in sommige gevallen tot de subcutis. Dit in tegenstelling tot een *erosie*, waar de beschadiging zich beperkt tot de epidermis (opperhuid). Hoewel wonden door een scherp of stomp trauma voornamelijk acuut van aard zijn, zijn ulceraties complexe wonden die zich over een langer tijdsinterval ontwikkelen en manifesteren. Ten gevolge van hun frequente multifactoriële etiologie, die lokaal en/of systemisch van aard kan zijn, helen deze wonden vaak niet met behulp van de standaardtherapieën en hebben ze de tendens een chronisch karakter te ontwikkelen. Een ulceratie wordt als chronisch beschouwd wanneer deze er niet in slaagt het wondhelingsproces te doorlopen binnen een periode van ongeveer drie maanden [1][2].

Door een wereldwijde toename van de gemiddelde bevolkingsleeftijd en de incidentie van chronische aandoeningen zoals diabetes mellitus, chronisch veneuze insufficiëntie en perifeer arterieel vaatlijden, zijn ulceraties een frequent voorkomende aandoening geworden in onze maatschappij met belangrijke medische, sociale en financiële gevolgen. De prevalentie van chronische ulcera ter hoogte van de onderste ledematen (de meest frequente lokalisatie) wordt in Westerse landen geschat op 1 % van de totale volwassen populatie en 3 tot 5 % van de mensen ouder dan 65 jaar, wat in België resulteert in meer dan 100.000 patiënten waarbij vandaag moeilijk te behandelen wonden aanwezig zijn. Ulceraties zijn hierdoor ook de meest behandelde wonden binnen de thuiszorg [3][4][5].

De voorbije jaren is heel wat onderzoek gevoerd naar de efficiëntie van reeds bestaande standaardtherapieën en naar mogelijke nieuwe adjuvante behandelingen die deze hoge prevalentiewaarden kunnen reduceren en de levenskwaliteit van mensen met chronische ulceraties kan verbeteren. Ondanks deze inspanningen blijft de genezing en behandeling van wonden en in het bijzonder van chronische ulceraties een complex en deels onbegrepen entiteit [6].

2.1.2. OORZAKEN

Ulceraties kunnen zeer diverse oorzaken hebben en zijn meestal het gevolg van een onderliggende aandoening, infectie of een direct trauma met schade aan de integriteit van de huid tot gevolg. De meest voorkomende ziekten die aan de basis liggen van lang bestaande ulceraties zijn chronisch veneuze insufficiëntie (45-60 %), perifere arteriële vaatlijden (10-20 %), diabetes mellitus (15-25 %) en een combinatie hiervan (10-15 %) [3]. Omdat het van groot belang is deze verschillende oorzaken tijdig van elkaar te onderscheiden om een geschikte oppuntstelling en behandeling te kunnen instellen, bestaan enkele klinische karakteristieken die kunnen bijdragen tot het correct typeren van wonden (hoewel uitzonderingen mogelijk zijn) [7]. Deze worden weergegeven in Tabel 1 ('Karakteristieken van veneuze, arteriële en diabetes ulceraties'):

Tabel 1: Karakteristieken van veneuze, arteriële en diabetes ulceraties.

Brancato JC, Stack AM. Minor wound preparation and irrigation. Up To Date 2014.

Karakteristieken	Veneus ulcus	Arterieel ulcus	Diabetes ulcus
Lokalisatie	malleolus medialis - lateralis	teen gewrichten – tibia - hiel - drukpunten	voetzool - metatarsaal koppen - drukpunten
Aspect	onregelmatige rand - paars/rode bodem met fibrine - (veel) exsudaat	onregelmatige rand - bleke/necrotische bodem - droog	holtevorming (diep of oppervlakkig) - rode bodem
Pijn	aanwezig, meestal mild	aanwezig, kan ernstig zijn	afwezig
Temperatuur	warm	warm of koud	warm
Arteriële polsen	aanwezig	verminderd/afwezig	aan- of afwezig
Sensibiliteit	bewaard	variabel	verminderd
Vervormingen	afwezig	afwezig	vaak aanwezig
Huid veranderingen	stasedermatitis - oedeem - <i>atrophie blanche</i> - xerosis - okerdermatitis - varices	glanzend - haarverlies - erytheem (palor bij elevatie) - strak	glanzend/wit - xerosis - oedeem
Reflexen	aanwezig	aanwezig	afwezig

Naast bovenstaande hoog prevalentie aandoeningen kunnen veel andere onderliggende ziekten aanleiding geven tot chronische ulceraties. Relatief frequent voorkomende oorzaken zijn vasculitis, arteriële hypertensie (*Martorell ulcus*), Raynaud fenomeen en sclerodermie, radiatie, chronische druk, maligniteiten (basaal- of plaveiselcelcarcinoom, maligne melanoom) en medicatie (corticosteroiden, hydroxyurea, methotrexaat,...). Zeldzaam ontstaan ulceraties door bulleuze huidziekten, stollingsstoornissen, hematologische aandoeningen zoals sikkelcelanemie of automutilatie. Daarnaast dient *pyoderma gangrenosum*, een overmatige ontstekingsreactie met ulceratievorming, te worden uitgesloten (zie Addendum I: 'Oorzaken van ulceraties') [3].

2.1.2.1. CHRONISCH VENEUZE INSUFFICIËNTIE

Chronisch veneuze insufficiëntie is een frequent voorkomend probleem bij volwassenen waarvan de prevalentie toeneemt met de leeftijd, waardoor het de meest voorkomende oorzaak van chronische ulceraties vormt (1 tot 3 % van de algemene populatie en 4 tot 5 % van de 80-plussers) [8]. Hoewel de prevalentie verschilt tussen klinische studies, mede door een gebrek aan gestandaardiseerde diagnostische criteria, komt veneuze insufficiënte frequenter voor bij vrouwen dan bij mannen. Andere risicofactoren naast het vrouwelijke geslacht en een toenemende leeftijd, zijn onder andere obesitas, zwangerschap, immobiliteit en persoonlijke en/of familiale antecedenten [6]. Hoewel het absoluut aantal veneuze ulcera dalend is wegens een betere preventie, diagnose en behandeling van veneuze trombosen, veroorzaken zij nog steeds opmerkelijke problemen [3].

Een goed functionerend veneus systeem, bestaande uit een oppervlakkige en diepe component, in combinatie met functionele contracties van de kuitspieren zijn nodig om het bloed vanuit de onderste ledematen terug naar het hart te pompen. De aanwezigheid van veneuze bicuspede kleppen vermijdt terugvloeien en transmissie van hoge drukken van het diepe naar het oppervlakkige systeem. Wanneer deze kleppen niet (meer) volwaardig functioneren, wordt de hoge druk uit het diepe systeem overgebracht naar het oppervlakkige systeem en naar de microcirculatie van de huid. Deze toegenomen veneuze druk wordt *veneuze hypertensie* of *insufficiëntie* genoemd en wordt in de meerderheid van de gevallen veroorzaakt door insufficiëntie van de kleppen, bijvoorbeeld door ouderdom, congenitale zwakte of insufficiëntie zoals bij het *post-trombotisch syndroom*. Minder frequent ontstaat de terugvloeien door afwezigheid van contracties van de kuitspieren zoals bij immobiliteit, neurologische aantasting, morbide obesitas, ... waardoor stase van het bloed en bijgevolg de typische klinische manifestaties van veneuze insufficiëntie ontstaan [3][6].

Het ontstaansmechanisme van ulcera binnen de context van veneuze insufficiëntie is tot op de dag van vandaag nog niet volledig gekend, maar een rol van malformatie (dilatatie en elongatie) van de lokale capillairen door een toegenomen veneuze druk wordt vooropgesteld, samen met weefselhypoxie. Hierdoor verstoort het kleinste trauma of de meest milde infectie de balans tussen zuurstofvraag- en aanbod, waardoor wonden ontstaan [8].

De karakteristieken van veneuze wonden worden beschreven in Tabel 1 (*'Karakteristieken van veneuze, arteriële en diabetes ulceraties'*) op pagina 9. De typische geel-bruine verkleuring van de huid wordt veroorzaakt door een extravasatie van rode bloedcellen en neerslag van hemosiderine (*okerdermatitis*) en kan gepaard gaan met het ontstaan van ivoorwitachtige sclerotische plaques (*atrophie blanche*) [3][6].

Veneuze ulceraties kunnen geclassificeerd worden volgens de CEAP (*Clinic, Etiology, Anatomy and Pathophysiology*) classificatie, dewelke de voorgaande Widmer classificatie vervangt (zie Addendum II: *'CEAP classificatie van veneuze ulceraties'*). De aanwezige veneuze insufficiëntie kan bevestigd worden aan de hand van een Doppler-echografie, waarnaast flebografisch onderzoek en een (in)directe veneuze drukmeting mogelijk zijn, maar dewelke niet tot de standaard bijkomende onderzoeken behoren. In geval van twijfel dient ook steeds arteriële aantasting uitgesloten te worden, bijvoorbeeld aan de hand van een enkel-armindex bepaling (zie verder) [6][8].

De behandeling van veneuze ulceraties is gelijk aan deze van ulceraties in het algemeen, samen met compressie therapie en heelkunde en zal verder besproken worden.

2.1.2.2. PERIFEER ARTERIEEL VAATLIJDEN

Perifeer arterieel vaatlijden is een vaak voorkomende manifestatie van atherosclerose, waarbij lipidenrijke substanties afgezet worden in de wand van arteriën. Tabagisme, arteriële hypertensie, diabetes mellitus, dyslipidemie, obesitas, een toenemende leeftijd en het mannelijke geslacht zijn de belangrijkste factoren die de ontwikkeling van atherosclerose in de hand werken [6]. Tot 25 % van de patiënten met ulceraties hebben aangetaste arteriën, al dan niet in combinatie met veneuze insufficiënte en/of diabetes mellitus [3]. Door het ontstaan van plaques, bestaande uit macrofagen, gladde spiercellen en extracellulaire matrix-componenten, wordt de perfusie (gedeeltelijk) belemmerd en kunnen wonden ontstaan waarvan de karakteristieken beschreven worden in Tabel 1 (*'Karakteristieken van veneuze, arteriële en diabetes ulceraties'*) op pagina 9.

Deze gedaalde perfusie belemmert de wondgenezing door een verminderde aanvoer van zuurstof, nutriënten en mediators die nodig zijn voor een functionele heling. Perifeer arteriële aantasting blijft lang asymptomatisch maar kan door minimale traumata reeds aanleiding geven tot het ontstaan van ulceraties.

Claudicatio intermittens (inspanningsgebonden pijn) is vaak de eerste manifestatie van arterieel vaatlijden. In een later stadium kunnen rustpijn en een toenemende ischemie van het lidmaat ontstaan met gangreen en nood tot amputatie als gevolg. De aanwezigheid van arterieel vaatlijden kan bevestigd worden door de bepaling van de enkel-armindex (*EAI*), dewelke berekend wordt aan de hand van het quotiënt van de hoogste (systolische) bloeddruk ter hoogte van de enkel en deze ter hoogte van de arm. Deze index wordt gedefinieerd als normaal tussen 0.9 en 1.1 en een index kleiner dan 0.9 kan beschouwd worden als een indicatie voor perifere arterieel lijden. Andere methoden om dit type vaatlijden aan te tonen zijn een Duplex onderzoek en CT- of MR-angiografie, maar de gouden standaard blijft een IADSA (*Intra-Arterial Digital Substraction Angiography*) of IVDSA (*Intra-Venous Digital Substraction Angiography*) [6].

De behandeling van arteriële ulceraties is gelijk aan deze van chronische ulcera in het algemeen, samen met heelkundige interventie en zal verder besproken worden.

2.1.2.3. DIABETES MELLITUS

De recente en snelle stijging van de incidentie van diabetes mellitus is van alarmerend belang voor de gezondheidszorg, voornamelijk door de geassocieerde complicaties en uiteenlopende gevolgen. Recente data tonen aan dat vandaag de dag tot 7 % van de algemene populatie kampt met diabetes mellitus, dat deze patiënten een levenslang risico hebben van 15 tot 25 % op de ontwikkeling van een ulceratie, met 15 % kans op een amputatie [3][6][9]. Bijgevolg is diabetes mellitus een veelvoorkomende oorzaak van ulceraties in geïndustrialiseerde landen zoals België [10].

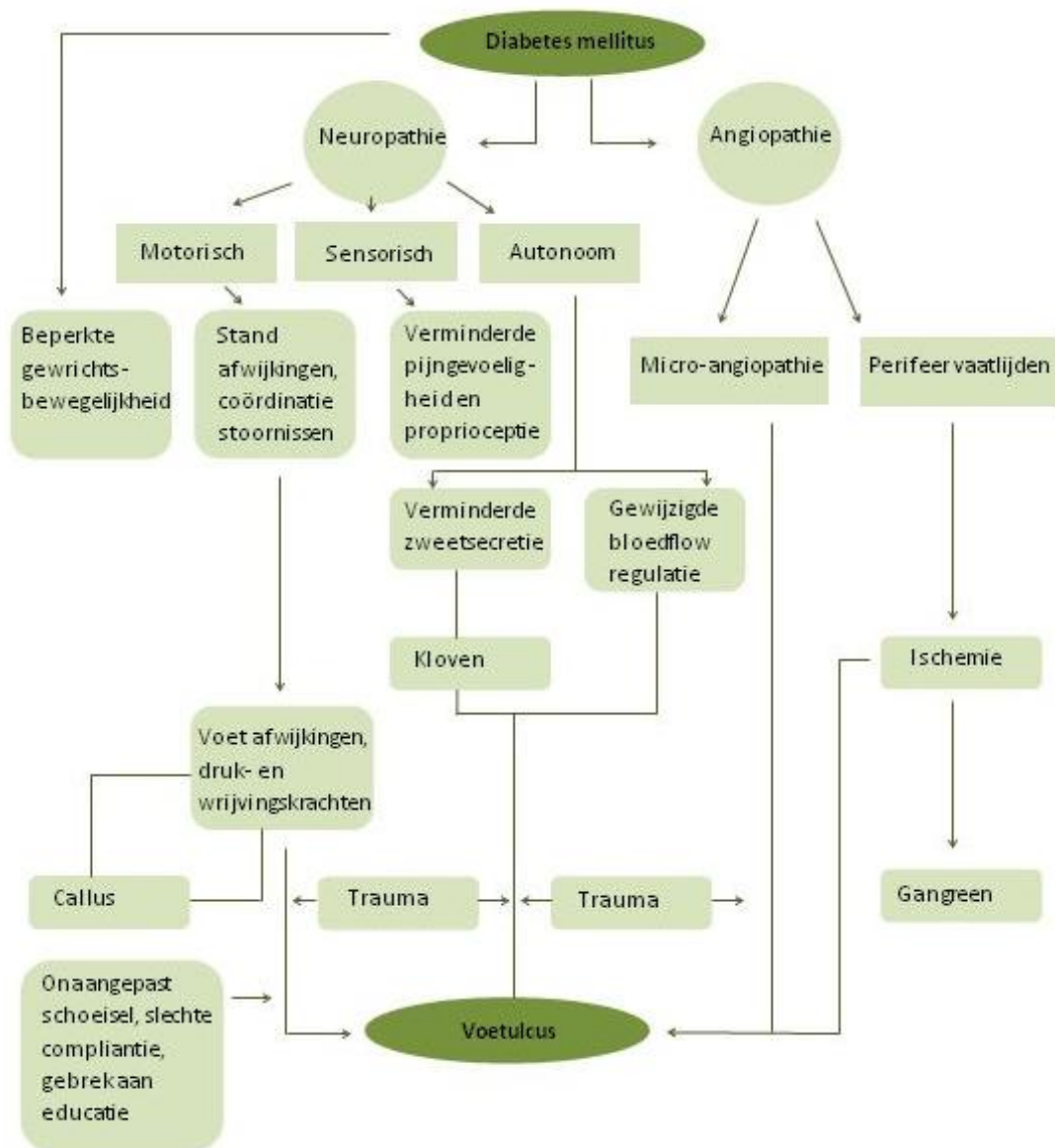
De meest frequente onderliggende oorzaken van ulceraties bij patiënten met diabetes mellitus zijn neuropathie en angiopathie (60-70 % neuropathisch, 15-20 % ischemisch en 15-20 % neuroischemisch) [3]. De frequentie van perifere neuropathie kan hierbij oplopen van 35 tot 60 %, afhankelijk van de gehanteerde diagnostische middelen en kan onderverdeeld worden in een motorische (zwakte van de intrinsieke voetspieren en standafwijkingen), sensorische (verminderde gevoeligheid voor temperatuur, druk, pijn en vibratie) en autonome component (verminderde zweetsecretie en wijziging van de bloedflow regulatie) [11].

Hoewel perifere arteriopathie geen specifieke complicatie van diabetes mellitus is, vertoont deze in dit geval atypische kenmerken en is ze tot vijf keer frequenter en sneller evoluerend binnen deze groep van patiënten [12]. Het vaatsysteem wordt zowel op macro- als microvasculair niveau aangetast, waarbij een risico op ischemie en gangreen ontstaat door overmatige toename van de uitwendige druk, trauma of infectie [13]. Het is voornamelijk door de microvasculaire ziekte met fragiliteit van de capillaire wand, trombusvorming, endotheeldysfunctie en een verdikking van de basale membraan dat ischemische ulceraties kunnen ontstaan, die ondanks recent aangepaste richtlijnen en classificaties een wereldwijde therapeutische uitdaging vormen [14][15][16]. Afbeelding 1 (*'Mechanismen van ulceratie vorming bij diabetes mellitus'*) op pagina 14 toont aan via welke mechanismen deze neuro- en angiopathie kunnen bijdragen tot de ontwikkeling van een ulceratie [11].

Doorheen de jaren zijn verschillende classificatiesystemen ontwikkeld ter indeling van diabetes ulceraties en momenteel worden de Wagner en PEDIS classificatie (*Perfusion, Extent, Depth, Infection and Sensation*) het meest gebruikt (zie Addendum III en IV: *'Wagner classificatie van diabetes ulceraties'* en *'PEDIS classificatie van diabetes ulceraties'*). De karakteristieken van diabetes ulcera worden beschreven in Tabel 1 (*'Karakteristieken van veneuze, arteriële en diabetes ulceraties'*) op pagina 9.

De belangrijkste nadelige gevolgen van een diabetes voet worden veroorzaakt door de mogelijke complicaties. Infectietekens zoals pijn, roodheid en zwelling zijn niet altijd aanwezig bij een diabetes ulceratie, waardoor een grondige en regelmatige evaluatie van de wonde nodig is, mede wegens het risico op een snelle achteruitgang. Wanneer een ulcus niet geneest binnen het standaard tijdsinterval of wanneer onderliggend bot zichtbaar en/of voelbaar wordt, is het noodzakelijk osteomyelitis uit te sluiten [17].

Een andere en minder frequente complicatie is de Charcot-artropathie (*diabetische neuropathische artropathie*), dewelke bij 0.1 tot 0.4 % van de patiënten voorkomt. Deze gewrichtsaantasting ontstaat na een lange evolutieve periode van de suikerziekte en heeft totnogtoe een onduidelijke etiologie. De aantasting manifesteert zich van plots ontstaan erytheem en oedeem, tot collaps van de voetbeentjes, destructie van het gewricht met botfragmentatie en uiteindelijk subluxatie en dislocatie [18].



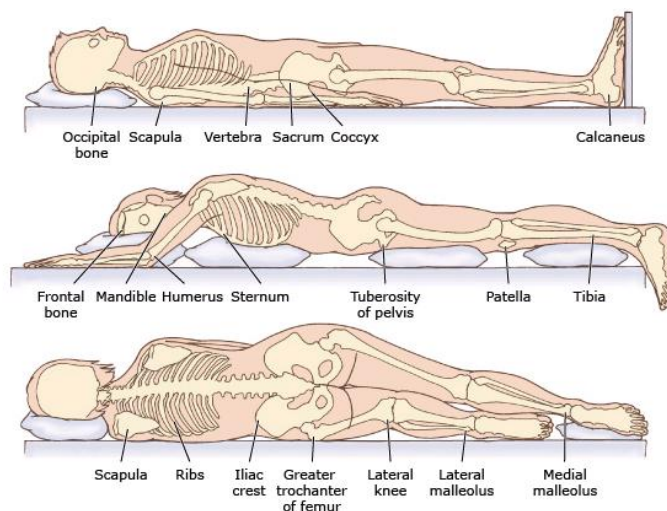
Afbeelding 1: Mechanismen van ulceratie vorming bij diabetes mellitus. Van Acker K, Vandeleene B, Vermassen F, Leemrijse T. Diabetes voet management in gespecialiseerde centra. Eerste editie. Antwerpen: Albe De Coker; 2008.

De behandeling van diabetes ulceraties is gelijk aan deze van chronische ulcera in het algemeen, samen met drukontlasting en heelkundige interventie en zal verder besproken worden.

2.1.2.4. DECUBITUS

Decubitus of druknecrose wordt gedefinieerd als schade aan de huid en/of onderliggende weefsels door de inwerking van druk-, schuif- of wrijfkrachten. Dit treedt meestal op wanneer weke weefsels samengedrukt worden tussen een beenderige structuur en een extern oppervlak gedurende een lange periode [3].

De belangrijkste risicoplakten zijn aangegeven in Afbeelding 2 ('*Frequente lokalisaties van ulceraties door druk*') en zijn afhankelijk van de houding waarin de druk wordt uitgeoefend [19]:



Afbeelding 2: Frequentie lokalisaties van ulceraties door druk. Berlowitz D, Sanfey H, Schmader KE. Clinical staging and management of pressure ulcers. Up To Date 2014.

Decubituswonden komen voornamelijk voor bij gehospitaliseerde patiënten die tijdelijk of permanent hun positie niet kunnen veranderen, bijvoorbeeld door algemene anesthesie, sedatie, coma, parese of paralyse, fracturen, ... en bevinden zich in 95 % van de gevallen ter hoogte van de onderste lichaamshelft [6]. Bijkomende risicofactoren zijn urinaire en/of fecale incontinentie, slechte voedingsstatus, verhoogde lichaamstemperatuur, diabetes mellitus, arteriële aantasting en toegenomen leeftijd. De prevalentie strekt zich uit van 5.1 tot 15.6 % van de populatie in algemene ziekenhuizen en van 25 tot 41 % in geriatrische verzorgingstehuizen [3]. Ulceraties door decubitus kunnen onderverdeeld worden in vier stadia al naargelang de ernst van de weke weefselaantasting en worden beschreven volgens de NPUAP classificatie (*National Pressure Ulcer Advisory Panel*) (zie Addendum V: '*NPUAP classificatie van decubites ulceraties*').

Niet zelden ontstaan complicaties zoals wondinfectie met vertraagde heling, fistelvorming naar diepere weefsels zoals de blaas of darm en heterotopische calcificaties en wordt de benadering van deze wonden bemoeilijkt door het feit dat diepe weefselschade aanwezig kan zijn zonder uitgesproken oppervlakkige letsels [6][19]. In geval van twijfel aan de diagnose of vermoeden van een secundaire maligniteit dient een huidbiopt genomen worden. In dit geval wordt microscopisch vaak een dilatatie van de oppervlakkige dermale capillairen en venulen gezien in combinatie met een mild dermaal oedeem.

Indien de ulcera zich bevinden in een vroege fase kan verlies van de epidermis met een inflammatoir infiltraat waargenomen worden en indien deze ulcera chronisch worden, ontstaat fibrose van de dermis met verlies van de adnexen (haar, nagels, zweet- en talgklieren) [6].

De behandeling van decubitus ulceraties is gelijk aan deze van chronische ulcera in het algemeen en zal verder besproken worden. Daarnaast is preventie, voornamelijk bij bedlegerige patiënten, van groot belang door zorgvuldige en frequente inspectie van de huid, goede verdeling van het lichaamsgewicht met drukopheffing, regelmatige positieverandering en het gebruik van gespecialiseerde matrassen en kussens [3][6]. Daarnaast zijn educatie, psychosociale ondersteuning en optimalisering van de voeding met voldoende eiwitten, calorieën, vocht en vitamines van belang [19].

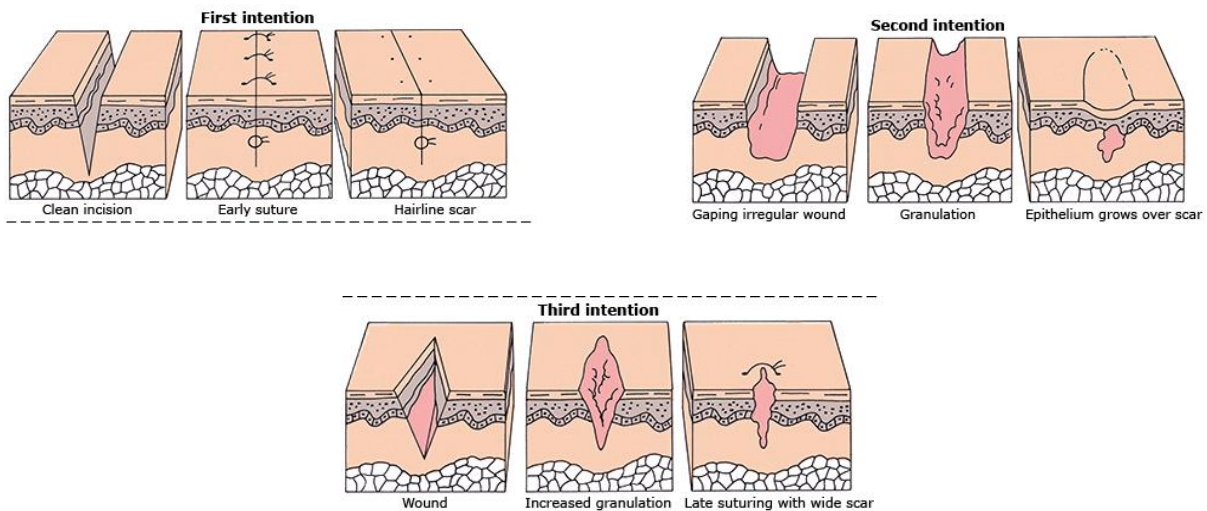
2.1.3. WONDHELING

Wanneer schade optreedt aan de huid is het lichaam niet langer beschermd tegen mogelijke nadelige externe invloeden [5]. Wondheling is een fysiologische respons die optreedt na elke verandering van de integriteit van de huid en bestaat uit een goed gecoördineerde sequentie van biologische mechanismen op verschillende niveaus [20].

De heling omvat een brede variëteit aan cellen en hun mediators die onafhankelijk van elkaar, maar overlappend in de tijd, hun functie uitoefenen [21]. Het herstel heeft als doel de barrière die de huid vormt en zijn status van homeostase te corrigeren, zodoende verder te kunnen overleven. In het ideale geval leidt dit tot een volledige regeneratie van de huid en zijn adnexen, maar vaak is de kwaliteit van het nieuw gevormde weefsel inferieur aan deze van de oorspronkelijke huid, met verlies van de normale functie en veranderde morfologie tot gevolg. Amfibieën en vissen zijn de enige organismen die tot volledige anatomische en functionele regeneratie van de huid in staat zijn. De mens beschikt daarentegen enkel tijdens de embryogenese over deze capaciteit [6].

Heling van een wonde kan op verschillende manieren bekomen worden: via *secondary intention* wanneer een acute en weinig gecontamineerde wonde spontaan geneest of via *primary intention* wanneer sluiting van de wonde bevorderd wordt door het samenbrengen van de wondranden. Genezing via *tertiary intention*, dewelke een combinatie bevat van voorgaande mogelijkheden, is eerder uitzonderlijk.

De keuze tussen deze soorten heling gebeurt in functie van de ouderdom van de wonde, het ontstaansmechanisme en de graad van contaminatie [6]. Afbeelding 3 ('Types wondgenezing') illustreert de verschillende mogelijke helingswijzen [19]:



Afbeelding 3: Types wondgenezing. Armstrong DG, Meyr A, Sanfey H, Eidt JF, Mills JL, Billings JA. Basic principles of wound management. Up To Date 2014.

Factoren die de wondheling negatief kunnen beïnvloeden zijn naast een grote diameter en een slecht gevasculariseerde lokalisatie, bestaande comorbiditeiten zoals diabetes mellitus, vasculaire insufficiëntie en de aanwezigheid van immuunsuppressie, malnutritie en/of tabagisme [6][9][22][23]. Daarnaast is het bestaan van een infectie een veel voorkomende oorzaak van een falende wondheling, hoewel het vaak moeilijk te bepalen is of de aanwezige kiemen de directe oorzaak van de vertraagde genezing zijn [16].

Wondgenezing is een dynamisch proces dat bestaat uit drie overlappende fasen met elk hun eigen kenmerkende acties en mediators: de inflammatoire fase, de proliferatie fase en de remodeleringsfase. Wanneer een wonde er niet in slaagt deze fasen binnen een beperkt tijdsinterval te doorlopen en te resulteren in de vorming van littekenweefsel, wordt de wonde chronisch of *niet-helend* genoemd [6][23].

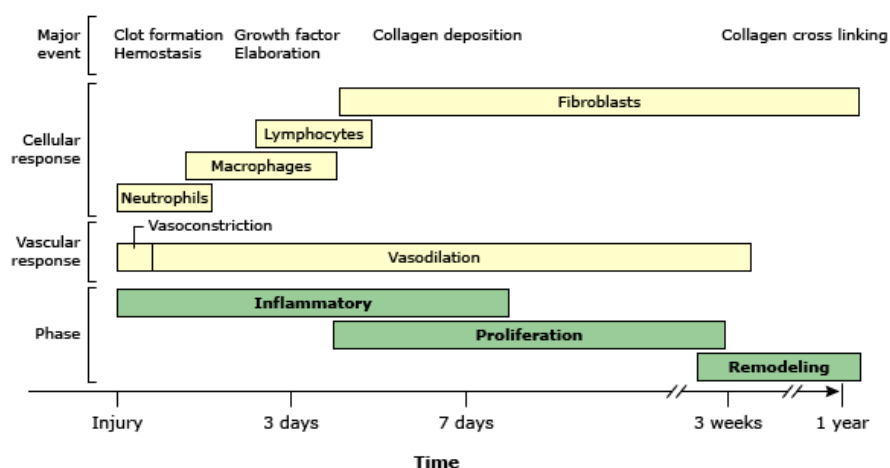
Activatie van de stollingscascade met vorming van een fibrine klont vormt de basis voor de infiltratie en migratie van cellen betrokken bij het helingsproces [6][23]. De verschillende fasen worden beschreven op pagina 18 [6][24]:

1) **inflammatoire fase** (duurt tot zeven dagen): vorming van een inflammatoir infiltraat door middel van influx en accumulatie van verschillende soorten leucocyten en hun transformatie naar macrofagen, met als functie de aanwezige micro-organismen aan te vallen en cytokines en groeifactoren vrij te stellen (zoals IL-6, IL-10, TNF, TGF, VEGF, ...) die nodig zijn voor het verdere verloop van de cascade.

2) **proliferatieve fase** (duurt tot drie weken): vorming van granulatieweefsel bestaande uit macrofagen, fibroblasten en endotheelcellen die de wondoppervlakte opvullen en bedekken en die een functionele eenheid vormen die nodig is voor de efficiënte groei van bloedvaten. Parallel aan de vorming van nieuw weefsel wordt de reëpithelialisatie geïnitieerd door differentiatie, proliferatie en migratie van epidermale keratinocyten.

3) **remodelleringsfase** (duurt jaren): transformatie van granulatieweefsel naar littekenweefsel door cross-linking en contractie van collageenvezels, celproliferatie en neo-vascularisatie. De balans tussen de vorming van definitief weefsel enerzijds en de degeneratie van het oude weefsel door proteasen anderzijds, is van groot belang, omdat dit evenwicht zal bepalen of abnormaal littekenweefsel gevormd zal worden (zoals een atrofisch of hypertrofisch litteken of een keloid). Bijkomend treden ook transformatie van fibroblasten naar myofibroblasten op, resolutie van de inflammatoire respons, normalisatie van de microvasculaire permeabiliteit en re-pigmentatie op.

De verschillende fasen worden geïllustreerd in Afbeelding 4 ('Tijdslijn wondheling') [19]:



Afbeelding 4: Tijdslijn wondheling. Armstrong DG, Meyr A, Sanfey H, Eidt JF, Mills JL, Billings JA. Basic principles of wound management. Up To Date 2014.

2.1.4. BEHANDELING

Om de gevolgen van wonden zoals ulceraties tot een minimum te beperken, is een tijdige en adequate behandeling nodig. Vaak hebben de huidig toegepaste wondbehandelingen onvoldoende wetenschappelijke basis en worden ze toegepast volgens de persoonlijke voorkeur van de arts en de patiënt en volgens hun beschikbaarheid [16]. Bovendien zijn de beschikbare standaardtherapieën, zoals het debrideren van wonden en het aanbrengen van de gepaste verbanden, niet steeds doeltreffend en tevens tijdrovend, waardoor de nood tot de ontwikkeling van adjuvante therapieën toeneemt [2]. Een niet te onderschatten probleem bij de ontwikkeling van deze nieuwe producten is de afwezigheid van een ideaal diermodel voor chronische wonden, waardoor de bekomen resultaten moeilijk naar de mens overgebracht kunnen worden [8].

Het doel van de behandeling van chronische wonden is deze terug in een acute fase te brengen, waardoor het genezingsproces opnieuw kan doorlopen worden [26].

2.1.4.1. STANDAARDTHERAPIE

De algemene basistherapie die vandaag toegepast wordt bij wonden omvat de reiniging, het debridement en het aanbrengen van de gepaste verbanden. Het TIME acroniem (*Tissue, Inflammation, Moisture and Edge*) opgesteld door de *Wound Healing Society*, kan gebruikt worden om wonden op een eenvoudige en universele manier te beschrijven en zodoende een correcte behandeling in te stellen [26].

2.1.4.1.1. REINIGEN

De eerste stap in de aanpak van een (chronische) wonde is de irrigatie of reiniging. Studies hebben aangetoond dat een correct uitgevoerde irrigatie de bacteriële load doet afnemen en het aanwezige vreemd materiaal verwijdert [27]. Er is geen eenduidigheid over het type oplossing dat hier best voor gebruikt kan worden. Kraantjeswater bleek in verschillende onderzoeken even effectief als fysiologisch vocht of een verdunde iodine oplossing [7]. Antiseptica zoals chloorhexidine, iodine en zilver worden aangeraden, maar ook hier is tot op de dag van vandaag weinig evidentie voor.

2.1.4.1.2. DEBRIDEREN

Debrideren van de wonde heeft als doel het aanwezige necrotisch weefsel, bacteriën, vreemde voorwerpen en/of hyperkeratosen te verwijderen van het wondbed om de vorming van granulatieweefsel te bevorderen [16]. Dit kan zowel op een chirurgische (aan de hand van een curette of scalpel), biologische (met larven), chemische (via topische enzymatische agentia zoals *collagenase*) als op een mechanische manier (met gaasverbanden in natriumchloride) [6][27][28].

Hoewel de pijn bij het wisselen van de verbanden en het debrideren van de wonde tot een minimum beperkt dient te worden, kan het in sommige gevallen aangewezen zijn een lokaal anestheticum aan te brengen om toe te laten de wonde grondiger te kunnen reinigen [8].

2.1.4.1.3. DRESSINGS

Voor de ontwikkeling van de hedendaags gebruikte verbanden werden voornamelijk droge, absorberende compressen op de wonden aangebracht. Omdat dit echter frequent tot pijn, bloedingen en schade aan het zich reeds ontwikkelde granulatieweefsel met uitstel van de heling leidde, kwam men tot het inzicht dat een vochtige omgeving noodzakelijk was voor een goede wondgenezing [8].

De voornaamste doelstellingen van een goede dressing of verband zijn enerzijds het voorkomen van verdere schade aan de wonde via de vorming van een barrière tussen het letsel en de buitenwereld en anderzijds gaat het bacteriële invasie tegen en ontwikkelt het een warm en vochtig milieu om de collageensynthese en verdere wondheling te promoten [6][16]. Bijkomend zal het gebruik van de gepaste verbanden tevens de pijn tijdens de verbandwissel reduceren, het vrijkomen van onaangename geuren tegengaan, eventueel oedeem beperken door compressie en de hemostase bevorderen [19].

Het verband dient het wondexsudaat te absorberen en de mate van vochtigheid in en rondom de wonde te handhaven, zodat zowel uitdroging als maceratie zoveel mogelijk vermeden worden [29]. De kenmerken van de meest frequent gebruikte verbanden worden weergegeven in Tabel 2 ('*Types wond dressings*') op pagina 21 [19]. Indien bacteriële contaminatie bestaat, wordt het gebruik van zilververbanden sterk aangeraden, hoewel ook hier weinig evidentie voor bestaat [19].

Tabel 2: Types wonddressings.

Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. Derde editie. China: Elsevier; 2012.

Type dressing	Eigenschappen	Nadelen	Indicaties
Gazen	<ul style="list-style-type: none"> • goede absorptie • te gebruiken met NaCl, iodine of zilver 	<ul style="list-style-type: none"> • vasthechting aan wondbed met stimulatie van uitdroging • pijn en trauma (verwijdering epitheel) 	<ul style="list-style-type: none"> • natte wonden met veel exsudaat • als secundaire dressing
Films	<ul style="list-style-type: none"> • semi-occlusief, dun poly - urethaan membraan • onderhoudt vochtigheid • doorlaatbaar voor dampen, niet voor vloeistoffen • transparantie laat visualisatie toe 	<ul style="list-style-type: none"> • niet absorberend • maceratie bij wonden met veel exsudaat 	<ul style="list-style-type: none"> • wonden met weinig exsudaat • als secundaire dressing
Hydrogels	<ul style="list-style-type: none"> • onderhoudt vochtigheid • promoot autolytisch debridement • niet-adhesief • verlicht pijn 	<ul style="list-style-type: none"> • maceratie van omliggende huid bij wonden met veel exsudaat 	<ul style="list-style-type: none"> • droge wonden • wonden met minimal exsudaat
Hydrocolloids	<ul style="list-style-type: none"> • adhesief en occlusief, absorptie exsudaat met vorming hydro - fiele gel • onderhoudt vochtigheid 	<ul style="list-style-type: none"> • niet bij wonden met veel exsudaat of infectie • bruin, onwelriekend exsudaat • traumatisch bij verwijderen 	<ul style="list-style-type: none"> • wonden met mild tot matig exsudaat
Alginaten	<ul style="list-style-type: none"> • fibreuze dressings gemaakt van zeewier • goede absorptiecapaciteit, heeft vochtige omgeving nodig • ion uitwisseling tussen Ca in het alginaat en Na in het wondvocht met gel vorming • hemostase 	<ul style="list-style-type: none"> • vasthechting aan droge wonden • laat fibrineus debris achter • maceratie van omliggende huid 	<ul style="list-style-type: none"> • wonden met matig tot hevig exsudaat
Schuimen	<ul style="list-style-type: none"> • goede absorptiecapaciteit • niet traumatisch bij verwijderen • goede weefselbescherming 	<ul style="list-style-type: none"> • onwelriekende drainage • maceratie rondom wonde 	<ul style="list-style-type: none"> • wonden met matig tot hevig exsudaat
Collagenen	<ul style="list-style-type: none"> • collageen matrix die MMPs insluit en activiteit van groeifactoren vergemakkelijkt 	<ul style="list-style-type: none"> • niet specifieke inhibitie van MMPs 	<ul style="list-style-type: none"> • droge, niet geïnfecteerde chronische wonden

MMP= matrix metalloproteïnase

2.1.4.2. ADJUVANTE THERAPIE

Aangezien acute en chronische wonden er soms niet in slagen volledig te reëpithelialiseren ondanks een goede standaardtherapie, is er nood aan adjuvante behandelingen. Wegens het beperkte succes en de vaak nog experimentele setting van deze reeds bestaande adjuvante behandelingen, is de ontwikkeling van nieuwe methoden nodig in de toekomst [14].

2.1.4.2.1. HYPERBARE ZUURSTOF

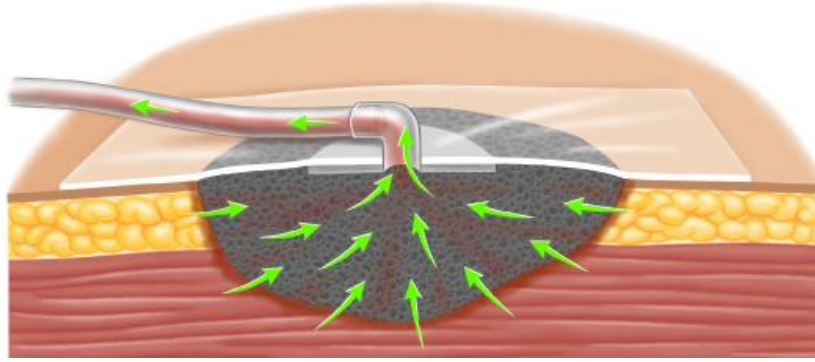
Ondanks het feit dat de rol van zuurstof bij de wondheling tot op de dag van vandaag nog niet volledig begrepen is, hebben experimentele en klinische observaties aangetoond dat wondgenezing minder efficiënt verloopt bij hypoxie en dat een partiële zuurstofdruk (pO_2) van 25 tot 100 mmHg nodig is om de verschillende processen van de heling te laten doorgaan [24].

Hyperbare zuurstof kan gebruikt worden bij de behandeling van decompressieziekte, lucht embolen en koolstofmonoxide- of cyanidevergiftiging. Hierbij wordt gebruik gemaakt van 100 % zuurstof in een speciale kamer waarin een luchtdruk heerst tot 2.5 - 3.0 atmosfeer absoluut (ATA = eenheid van partiële druk van gassen) gedurende een bepaalde tijdsduur [30].

Recent werden verschillende studies uitgevoerd waarin het effect van hyperbare zuurstof op wonden zoals ulceraties werd nagegaan. Het precieze werkingsmechanisme is nog niet volledig gekend, maar naast een toegenomen oxygenatie van hypoxische weefsels zou hyperbare zuurstof de wondgenezing versnellen via stimulatie van angiogene groeifactoren, fibroblastproliferatie met collageensynthese en zou een bijkomende toename van neutrofiële antibacteriële activiteit bekomen worden. De meerderheid van deze studies toont een significante afname van de grootte van het wondoppervlak, maar de resultaten met betrekking tot de afname van het aantal amputaties bij diabetes voeten in vergelijking met een placebo behandeling zijn tegenstrijdig [20][29][31]. Hyperbare zuurstoftherapie kan bijgevolg gebruikt worden als adjuvante therapie bij chronische niet-helende wonden zoals traumatische ischemische letsels, necrotiserende weke weefsel- of botinfecties, (osteo)radionecrose en gasgangreen, maar bijkomende evidentie met gestandaardiseerde protocollen zijn nodig [32].

2.1.4.2.2. NEGATIEVE DRUK

De meest frequent toegepaste methode van negatieve druk therapie is VAC (*Vacuüm therapie*), waarbij een spons met poly-urethaan schuimverband en een afzuigpomp met collectiesysteem ter hoogte van de wonde geplaatst worden, zoals weergegeven in Afbeelding 5 (*Principe van negatieve druk therapie*) op pagina 23 [33]. Op deze manier wordt een stabiel, warm en vochtig milieu onderhouden, wordt een drukgradiënt gegenereerd die het overtollige vocht transporteert met afname van het oedeem tot gevolg en wordt gezorgd voor de reductie van het wondoppervlak [15].



Afbeelding 5: Principe van negatieve druk therapie. Gestring M, Sanfey H. Negative pressure wound therapy. Up To Date 2014.

De indirecte effecten van negatieve druk therapie bestaan uit een toename van de lokale bloedflow en een daling van de inflammatoire respons en bacteriële load door continue of intermitterende subatmosferische druk (100-125 mmHg).

Voordelen van dit gebruik zijn de minder frequente nood tot wondverzorging (dewelke vaak de belangrijkste oorzaak is van pijn) en het vermijden van eventuele verdere heelkundige interventies. Niettegenstaande is het een dure behandeling die bovendien zichtbaar is voor de buitenwereld en niet mag gebruikt worden bij de aanwezigheid van ischemie, aanhoudende botinfecties, maligne of necrotische weefsels of fistels. Acute of chronische open wonden van welke aard ook kunnen met negatieve druk behandeld worden, maar bijzondere voorzichtigheid dient gehanteerd te worden bij patiënten met een verhoogde bloedingsneiging [6][19][33].

2.1.4.2.3. LARVEN

Lucilia sericata larven kunnen gebruikt worden om wonden op een biologische wijze te debrideren. Deze secreteren proteolytische enzymen van de proteïnasen familie die het necrotisch weefsel helpen op te lossen en het rondom gelegen gezond weefsel intact laten [27]. Het precieze mechanisme is nog niet volledig gekend, maar mogelijk spelen deze enzymen in op de interacties tussen fibroblasten en de extracellulaire matrix, met verhoogde motiliteit van de fibroblasten en de vorming van granulatiweefsel tot gevolg [34]. Studies hebben aangetoond dat larven een voordelig effect hebben op de genezing van chronische niet-helende wonden door verwijdering van necrotisch weefsel en mogelijk ook via antimicrobiële activiteiten [6][8][27]. Desondanks wordt dit type van debridement in de praktijk weinig toegepast, mede door de negatieve perceptie omtrent het gebruik van insecten.

2.1.4.2.4. HUID TRANSPLANTATIES

Indien het ontstane weefseldefect te uitgebreid is, is het in sommige gevallen noodzakelijk deze oppervlakte te bedekken met getransplanteerde huid. Deze kan van een donor site van de patiënt zelf (*autograft*) of van een andere persoon (*allograft*) afkomstig zijn [6]. Op deze manier wordt het huiddefect bedekt, is er bescherming tegen infecties en wordt het verlies van vocht- en elektrolyten tegengegaan [27].

Het gebruik blijft echter gelimiteerd en bestemd voor specifieke gevallen, gezien de hoge kostprijs en complexiteit van de behandeling [6]. Tevens zijn de reeds bestaande studies uitgevoerd met een relatief kleine onderzoekspopulatie waardoor het moeilijk is conclusies te trekken over het finale effect van transplantaties op het wondgenezingsproces [8].

2.1.4.2.5. OVERIGE

Behalve bovenstaande adjuvante therapeutische mogelijkheden zijn er nog enkele andere behandelingen beschikbaar ter bevordering van de wondgenezing.

Zo zijn er verschillende studies die een positief effect aantonen van de lokale toediening van groeifactoren, waaronder rhPDGF-BB gel (*recombinant human Platelet Derived Growth Factor-BB*) en G-CSF injecties (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) die de heling versnellen, onder andere door stimulatie van de cel proliferatie en angiogenese [15][16][27].

Enkele studies tonen bovendien een bijkomend effect aan van de topische applicatie van genproducten die groeifactoren of andere peptiden synthetiseren en afleveren. Zo werden positieve resultaten verkregen met het aanbrengen van een gen dat codeert voor PDGF-B (*Platelet Derived Growth Factor-B*) in een adenovirus vector of HGF (*Hepatocyte Growth Factor*) in een plasmide vector [6]. Ondanks het relatief beperkt aantal studies met culturen van humane huidcellen wegens de hoge kostprijs, werden ook enkele veelbelovende resultaten beschreven met het gebruik van dermale fibroblastculturen en fibroblast-keratinocyt co-culturen [15][29].

Tot slot is er zeer weinig evidentie voor het gebruik van orale medicatie bij wondgenezing, evenals voor complete excisie van bijvoorbeeld plantaire neuropathische ulcera, hydrotherapie of elektrische stimulatie [6][15].

2.1.4.3. SPECIFIEKE THERAPIE

Het gebruik van de hedendaagse standaardtherapieën leidt tot de sluiting van de meerderheid van de wonden binnen een relatief beperkt tijdsinterval. Er zijn echter enkele speciale condities zoals infecties of diabetes mellitus die een specifieke en meer uitgebreide behandeling vereisen.

2.1.4.3.1. INFECTIE

Alle open wonden zijn gekoloniseerd met micro-organismen, maar slechts in een beperkt aantal gevallen zijn deze kiemen ook pathogeen. Een geïnfecteerde wonde presenteert zich klinisch met *rubor* (roodheid), *calor* (warmte), *dolor* (pijn), *tumor* (zwellings) en purulente en onwelriekende secreties, maar deze typische kenmerken zijn niet altijd even duidelijk of in gelijke mate aanwezig [13]. Een snelle en efficiënte behandeling is noodzakelijk aangezien de aanwezigheid van micro-organismen de wondgenezing in belangrijke mate vertraagt. Deze behandeling bestaat uit de lokale standaardtherapie in combinatie met systemische antibiotische middelen, dewelke gekozen worden op geleide van het antibiogram. De meest frequent voorkomende kiemen zijn gram positieve kokken (zoals *S. aureus*) maar vaak is een polymicrobiële infectie aanwezig met zowel aërobe als anaërobe kiemen [29].

Zoals bij elke andere infectie is het noodzakelijk de empirisch toegediende antibiotica correct aan te passen wanneer het resultaat van de afgenomen kweek gekend is en deze ook voldoende lang toe te dienen in functie van de ernst van de infectie (van zeven dagen bij een milde infectie tot drie weken bij een ernstige infectie), rekening houdend met het risico op neveneffecten en de ontwikkeling van resistentie [6].

Het gevaar van het niet aanslaan van de antibiotica bestaat uit het ontstaan van een septicemie wanneer de kiemen in de bloedbaan terecht komen, met onder andere koorts en leucocytose tot gevolg. Het is van belang te benadrukken dat de antibiotica als doel hebben de infectie te behandelen maar dat deze de genezing van de wonde niet zullen bevorderen, waardoor een gelijktijdige goede wondzorg van essentieel belang is [13]. Er is weinig eensgezindheid over de toediening van lokale antibiotica onder andere door de kans op het ontstaan van resistentie en contactallergie, maar het gebruik van bijvoorbeeld chloorhexidine, zilver bevattende agentia of azijnzuur (in het geval van een infectie met *Pseudomonas*) wordt wel aangeraden bij de aanwezigheid of het vermoeden van een geïnfecteerde wonde [6][8].

2.1.4.3.2. CHRONISCH VENEUZE INSUFFICIËNTIE

Bij veneuze insufficiëntie kan door een toegenomen veneuze druk lekkage ontstaan van onder andere vocht, eiwitten en rode bloedcellen, waardoor stase oedeem ter hoogte van de onderste ledematen ontstaat. Omdat studies hebben aangetoond dat compressietherapie de helingstijd van veneuze ulcera verkort, wordt naast een standaardtherapie systematisch afname van het oedeem nagestreefd aan de hand van compressie. Hiervoor bestaan verschillende mogelijkheden gaande van verbanden met weinig of veel elasticiteit (korte rek – lange rek) tot medische compressiekousen (klasse I (*mild*) 15-21 mm Hg, klasse II (*matig*) 23-32 mm Hg, klasse III (*sterk*) 34-46 mm Hg, klasse IV (*zeer sterk*) > 49 mm Hg) [8]. Er bestaan compressieve methoden met verschillende drukken, lengtes en materialen zodat naast de medische indicaties ook rekening kan gehouden worden met de voorkeuren van de patiënt om een maximale compliantie te bekomen [28]. Men stelt het laagste recidiefpercentage van veneuze ulcera vast bij de hoogste graad van compressie, maar vaak verhindert het comfort van de patiënt het gebruik van hogere klassen. Een minimale druk van 30 – 40 mmHg is nodig om een veneuze ulceratie te laten helen.

Verschiede studies tonen bovendien een snellere genezing en een lager recidiefcijfer aan na heelkundige interventie in vergelijking met compressietherapie alleen [8].

Hoewel er weinig evidentie is voor orale therapie ter beïnvloeding van de diameter van de venen, het oedeem, de verhoogde capillaire permeabiliteit, de inflammatie, ... zijn bijkomende maatregelen die inspelen op de levensstijl van belang voor de preventie en behandeling van veneuze ulcera. Beweging dient aangemoedigd te worden met verbetering van de kuitspierpomp en daling van de veneuze druk tot gevolg. Daarnaast zijn het vermijden van overgewicht, een evenwichtige voeding en rookstop van belang [8].

2.1.4.3.4. PERIFEER ARTERIEEL VAATLIJDEN

Ulceraties in het kader van perifere arterieel vaatlijden zullen recidiveren indien de onderliggende oorzaak niet wordt aangepakt. Daarom is een vaatheelkundige op puntstelling en behandeling van belang voor het herstel en behoud van de levenskwaliteit van vele patiënten. Invasieve therapie, zowel op niveau van de grote en/of kleine arteriële takken, kan bestaan uit open of endovasculaire heelkunde in functie van het aangetaste niveau en karakteristieken of wensen van de patiënt [3][6].

Bijkomend kan een chirurgisch debridement van de wonde uitgevoerd worden, hoewel dit met grote voorzichtigheid aangepakt dient te worden gezien de kans op vergroting van de wonde en het ontstaan van necrose. Tevens is arteriële aantasting een contra-indicatie voor de toepassing van negatieve druk- en compressietherapie en is het effect van vaso-actieve agentia per oraal teleurstellend [3][6].

2.1.4.3.3. DIABETES MELLITUS

De belangrijkste hoeksteen van de behandeling van diabetes mellitus is een goede glycemie controle ter preventie van vasculaire en neuropathische aantasting, al dan niet aan de hand van anti-diabetica. Daarnaast zijn cardiovasculaire risicofactoren zoals arteriële hypertensie, dyslipidemie, tabagisme en overgewicht tot vier keer meer aanwezig bij diabetes patiënten waardoor ook deze tijdig en correct aangepakt dienen te worden om het risico op atherosclerotische vaatziekte te beperken [11][13]. Naast een algemene wondverzorging is bijkomende drukontlasting (*off-loading*) aan de hand van aangepast schoeisel en zolen van groot belang indien voetvervormingen bestaan, om het risico op recidiverende of nieuwe ulceraties te vermijden [11].

Wanneer de ulceraties te uitgebreid zijn of indien een diepe infectie zoals osteomyelitis aanwezig is die blijft persisteren ondanks conservatieve therapie, dient een amputatie overwogen te worden. Indien mogelijk dienen beperkte amputaties die de volledige lengte van het lidmaat behouden steeds te worden verkozen boven onder- of bovenbeensamputaties, om het gewrichtsdragend oppervlak met normale proprioceptie zoveel mogelijk te bewaren en het zelfbeeld niet onnodig te verstoren [11][13]. Toch dient deze mogelijkheid enkel in uitzonderlijke gevallen overwogen te worden, gezien de slechte prognose met hoge morbiditeit en mortaliteit van de ingreep [13].

Tot slot zijn primaire en secundaire preventie van ulceraties en educatie van aanzienlijk belang bij diabetes patiënten. Ondanks het bestaan van gestandaardiseerde protocollen, treedt bij ongeveer 70 % een recidief op binnen de vijf jaar na genezing en ondergaat 50 % van de geamputeerde patiënten binnen de vijf jaar een nieuwe amputatie. Een goede opvolging door een multidisciplinair team is bijgevolg van cruciaal belang en zou indien zorgvuldig uitgevoerd het aantal onderbeensamputaties met 50 % kunnen reduceren [28].

2.1.5. GEVOLGEN

Als gevolg van de verouderende bevolking in onze populatie in combinatie met een stijging van het aantal patiënten met chronische ziekten zoals diabetes mellitus, chronische veneuze insufficiëntie en perifere arterieel vaatlijden, zijn ulceraties hedendaags een frequent voorkomende medische entiteit geworden. Wanneer daarbij problemen ontstaan bij de genezing van deze wonden en de ulcera chronisch van aard worden, ontstaan gevolgen op zowel medisch, sociaal als financieel vlak [3].

Ondanks de verscheidenheid aan medische vooruitgangen die de laatste decaden gemaakt zijn, blijft de definitieve heling van chronische wonden een uitdaging die zeer tijdrovend is. Door uitblijven van de genezing nemen de morbiditeit, mortaliteit en kans op amputatie van onder andere diabetes ulceraties sterk toe, met vaak langdurige hospitalisaties tot gevolg. Dit leidt niet alleen tot een fysieke handicap met verlies van productiviteit, maar ook tot sociaal ongemak en daling van de levenskwaliteit van miljoenen mensen per jaar [13][25]. Patiënten geraken sociaal geïsoleerd met een dalend zelfbeeld en een mogelijk depressieve toestand tot gevolg, waarin ze bijkomend vaak afhankelijk zijn van derden voor hun wondzorg [5].

De DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) is een gevalideerde vragenlijst om de levenskwaliteit van mensen met een dermatologische aandoening op een gestandaardiseerde manier na te gaan (zie Addendum VI: '*Dermatology Life Quality Index*'). Aan de hand van tien vragen over de aanwezige klachten en de daaraan geassocieerde gevolgen op het dagelijks leven gedurende de laatste zeven dagen, wordt een score toegekend die aangeeft hoe uitgesproken de effecten van de aandoening zijn (maximale score/aantasting levenskwaliteit: 30, minimale score/aantasting levenskwaliteit: 0). Volgens *Finlay et al.* dienen de resultaten als volgt geïnterpreteerd te worden [44]:

- score ≥ 5 : geen of weinig effecten
- score 5 – 10: matige effecten
- score 11 – 20: uitgesproken effecten
- score 21 – 30: zeer uitgesproken effecten

De pijnklachten die aanwezig kunnen zijn bij (chronische) ulceraties, kunnen nagegaan worden aan de hand van een visuele analoge schaal (VAS) (zie Addendum VII: '*Visual Analogue Scale*').

Dit is een eenvoudige en frequent gebruikte methode om de intensiteit van de pijn weer te geven aan de hand van een visuele schaal waarop nul overeenstemt met een pijnloze situatie en tien een ondragelijke pijn weerspiegelt. Deze schaal wordt vaak gehanteerd om de efficiëntie van een toegepaste therapie na te gaan [45].

Niet-helende wonden hebben een grote financiële impact, zowel op de patiënt als de samenleving. Door mogelijke complicaties zoals infectie van de wonden, is hospitalisatie en aangepaste wondzorg vaak nodig en lopen de kosten hoog op. Deze kosten bevatten zowel de directe kosten zoals deze van de behandeling, het materiaal, personeel, ... als de indirecte kosten van bijvoorbeeld verplaatsingen en productiviteitsverlies [5]. Deze kosten zijn zowel voor jonge als oude patiënten vaak onverwachte uitgaven die ook bijdragen aan de emotionele schade.

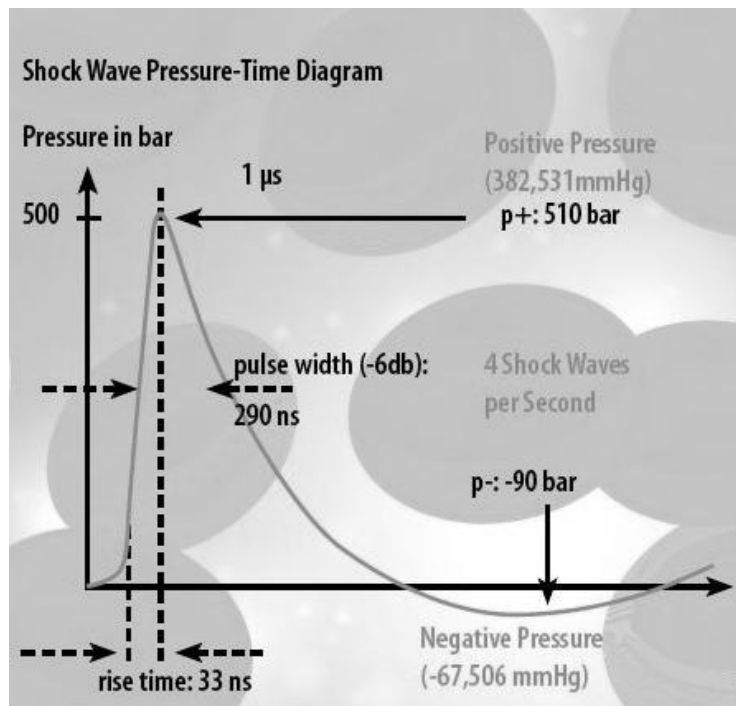
2.2 EXTRACORPORELE SHOCK WAVE THERAPIE

2.2.1. INLEIDING

Sinds de eerste toepassing van extracorporele shockwave therapie in 1980 heeft de behandelingsmethode, die gebruikt maakt van akoestische golven, aan populariteit gewonnen en wordt ze vandaag niet alleen gebruikt voor de behandeling van urolithiase, maar ook bij acute en chronische bot-, gewrichts- en weke weefsel letsels. Ondanks de vraagtekens die tot op heden nog bestaan voornamelijk met betrekking tot de onderliggende werkingsmechanismen en effecten, tonen recente studies aan dat het een efficiënte en veilige methode blijkt te zijn, waarvan het toepassingsgebied zich de komende jaren vermoedelijk nog verder zal uitbreiden.

2.2.2. WERKING

Een *shockwave* of drukgolf is een enkelvoudige, longitudinale akoestische golf die zich aan hoge snelheid in het water van onder andere lichaamsweefsels kan voortbewegen. Karakteristiek voor een schokgolf zijn de hoge piekdruk (500 bar) snel gevolgd door een negatieve fase, snelle druktoename (enkele nanoseconde), korte levenscyclus (10 milliseconde), korte golflengte en breed frequentiespectrum (10 – 20 MHertz) zoals weergegeven in Afbeelding 6 ('*Karakteristieken van een drukgolf*') [9][21][40] op pagina 30.



Afbeelding 6: Karakteristieken van een drukgolf. International Society for Medical Shockwave Treatment (ISMST) 2008. History, principles and indications of shockwave treatment. Beschikbaar via: <http://www.ismst.com/start.html>, geraadpleegd op 11/01/2015.

Ondanks het toenemend gebruik van shockwave therapie zijn de onderliggende therapeutische mechanismen nog niet volledig begrepen [2]. Bij de desintegratie van bijvoorbeeld nierstenen worden de toegediende shockwaves gedeeltelijk gereflecteerd wanneer ze het oppervlak van de steen bereiken. Het deel van de golven dat de steen binnendringt, wordt door het materiaal geabsorbeerd. Door de positieve golf worden zowel druk- als trekkrachten uitgeoefend op het weefsel, wat aanleiding geeft tot het ontstaan van *cavitatie bellen*, dewelke toenemen in volume en uiteindelijk collaberen met desintegratie van het omliggende weefsel tot gevolg (mogelijk door de uitgeoefende druk op de celmembranen) [41][42].

Drukgolven kunnen op drie verschillende manieren gegenereerd worden: elektrohydraulisch (via hoge spanningen, gegenereerd door een elektrohydraulische generator, tussen twee elektroden onder water), elektromagnetisch (via de krachten van een elektromagnetische spoel en het gebruik van een membraan) of piëzo-elektrisch (via stimulatie van piëzo-elektrische kristallen met elektrische pulsen onder water) [2][21][40][42].

Bij de behandeling van orthopedische aandoeningen (zie pagina 39) of nier- en galstenen wordt gebruik gemaakt van gefocuste drukgolven aan hoge energie. Wanneer men wonden wil behandelen strekken die zich vaak uit over een grotere oppervlakte en is het aangeraden ongefocuste golven te gebruiken aan een lagere energie flux dichtheid¹ (0.08 – 0.25 mJ/mm² tegenover 0.15 – 0.6 mJ/mm²) [40].

2.2.3. EFFECTEN

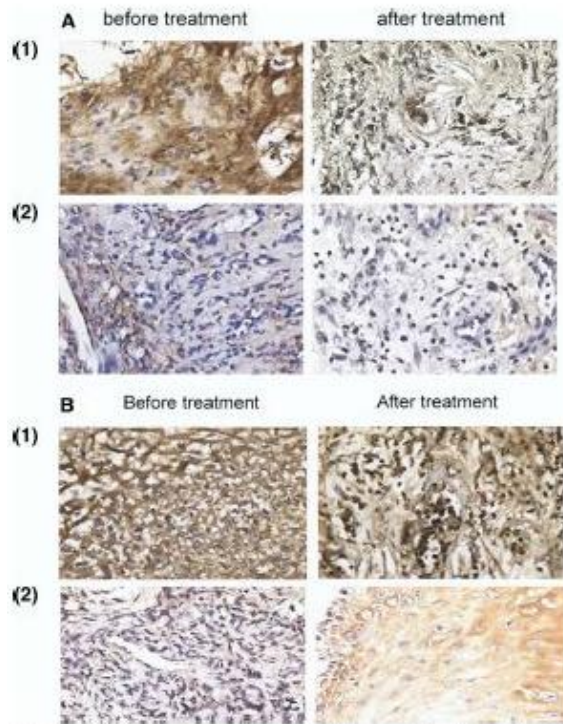
De voorbije jaren is het onderzoek naar de mogelijke onderliggende werkingsmechanismen van shockwave therapie sterk uitgebreid en zijn verschillende uiteenlopende effecten ontdekt [2].

2.2.3.1. ANGIOGENESE

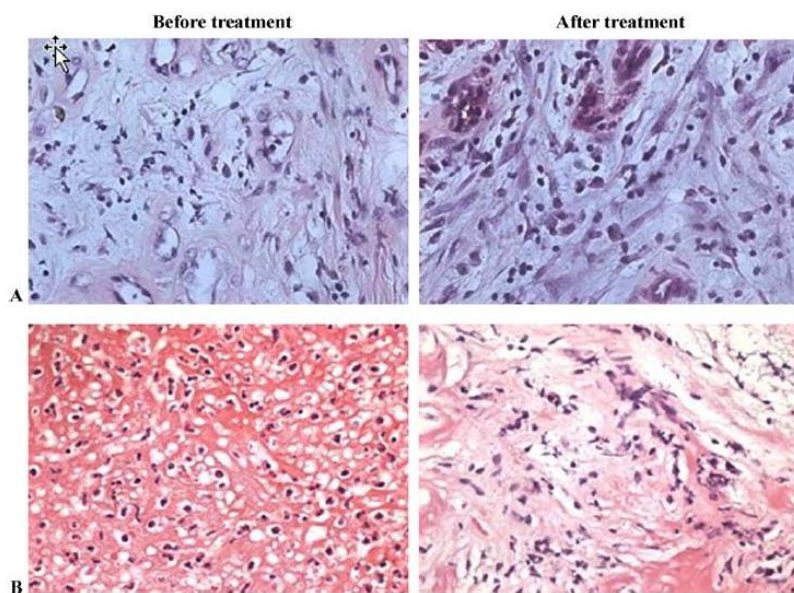
De meest uitgebreide en bestudeerde effecten van extracorporele shockwave therapie doen zich voor op de angiogenese of vorming van nieuwe bloedvaten. Zo is shockwave therapie effectief gebleken bij de behandeling van chronische diabetes ulcera door toename van onder andere de bloed doorstroming, maar nemen de positieve klinische resultaten af na één tot vijf jaar, mede door de verdere evolutie van de onderliggende aandoening [1].

Uit de vele studies van *Wang et al.* kan geconcludeerd worden dat de toediening van shockwaves belangrijke effecten heeft op de lokale angiogenese. Aan de hand van immuunohistochemische technieken werd een up-regulatie gezien van groeifactoren zoals VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*, een pro-angiogene groeifactor), PCNA (*Proliferating Cell Nuclear Antigen*, een merker voor cellulaire proliferatie) en eNOS (*endothelial Nitric Oxide Synthase*) (zie Afbeelding 7 en 8 op pagina 32). Op histomorfologisch niveau werd een toename van de celconcentratie, -activiteit en -proliferatie gezien en gebruik makend van lokale perfusiescans werd een grotere toename van de bloeddoorstroming gezien na toediening van shockwave therapie dan bij een controlegroep waaraan zuurstoftherapie werd toegediend (zie Afbeelding 9 op pagina 33) [14][31][43]. Extracorporele shockwave therapie zou op deze manier de helingstijd, de tijd die de wonde nodig heeft om volledig te reëpithelialiseren, van onder andere diabetes wonden kunnen verkorten ondanks het feit dat dit type wonden meestal vertraagd geneest [9][25].

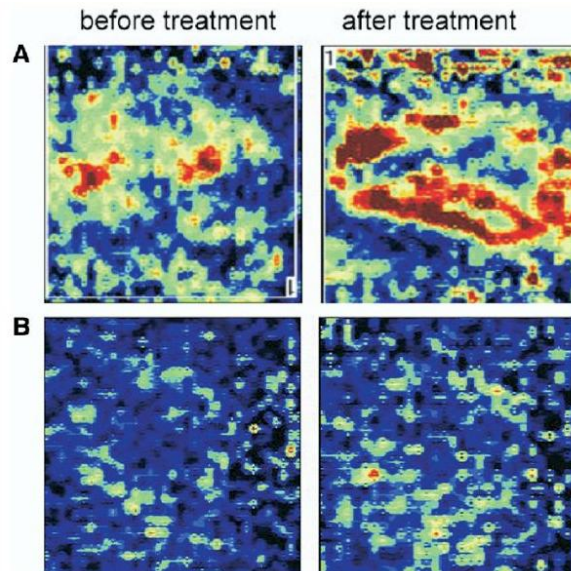
¹ Energie flux dichtheid= de maximale akoestische energie overgebracht per puls over een oppervlakte van 1 mm².



Afbeelding 7: Immunohistochemische kleuringen van diabetes ulcera behandeld met shockwave therapie (1) en zuurstoftherapie (2): **A.** Significante toename van eNOS expressie na shockwave behandeling zonder significante veranderingen na zuurstof behandeling (40 x). **B.** Significante toename van PCNA expressie na shockwave behandeling zonder significante veranderingen na zuurstof behandeling (40 x). Wang CJ, et al. Extracorporeal shockwave treatment for chronic diabetic foot ulcers. *Journal of Surgical Research* 2009, 152: 96-103.



Afbeelding 8: Histomorfolologische kenmerken van diabetes ulcera behandeld met shockwave therapie (A) en zuurstoftherapie (B): toegenomen cel concentratie en proliferatie na shockwave behandeling en minder toegenomen celconcentratie en -proliferatie na zuurstoftherapie (40 x). Wang CJ, et al. Extracorporeal shockwave treatment for chronic diabetic foot ulcers. *Journal of Surgical Research* 2009, 152: 96-103.



Afbeelding 9: Perfusie Doppler scan van diabetes ulcera behandeld met shockwave therapie (A) en zuurstoftherapie (B): significant toegenomen perfusie na shockwave behandeling zonder significante toename na zuurstoftherapie. Wang CJ, et al. Extracorporeal shockwave treatment for chronic diabetic foot ulcers. *Journal of Surgical Research* 2009, 152: 96-103.

Ook de mogelijke effecten van shockwave therapie op brandwonden werden de laatste decennia uitvoerig bestudeerd. Volgens *Meirer et al.* en *Arno et al.* optimaliseren en versnellen drukgolven de genezing van brandletsels via de inductie van dezelfde groeifactoren (VEGF, eNOS en PCNA) met een stimulatie van de angiogenese en perfusie tot gevolg. Op deze manier vormen shockwaves een nieuwe behandelingsmogelijkheid voor brandwonden met afname van de nood tot heekunde, dewelke vaak ernstige functionele en ethische gevolgen heeft met discomfort en een gedaalde levenskwaliteit van de patiënten [44][45].

Een andere probleem dat zich binnen de reconstructieve heekunde kan voordoen, is het ontstaan van distale ischemie ter hoogte van getransplanteerde huidenten. Ischemie is een niet zeldzame en tijdrovende complicatie die optreedt door een verminderde lokale vasculariteit, vasospasmen of trombose en is daarenboven moeilijk te behandelen. *Kuo et al.* toonden aan de hand van een rattenmodel met een dorsale ischemische huidflap aan dat shockwaves ook hier positieve effecten hebben op de bloeddorstrooming via toename van VEGF en PCNA, met reductie van de necrotische oppervlakte tot gevolg [46][47][48].

2.2.3.2. INFLAMMATIE

De effecten van een therapie met drukgolven op de inflammatie is weinig bestudeerd en de weinige invloeden die ontdekt zijn, zijn eerder te beschouwen als toevallsbevindingen. Microscopische analyse aan de hand van een HE- (*Haematoxyline Eosine*) kleuring en *CD45* (een pan-leucocyten merker) toont een reductie van het inflammatoir infiltraat aan na toediening van enkele sessies shockwave therapie ter hoogte van chronische diabetes wonden bij ratten in vergelijking met een controlegroep [25][49].

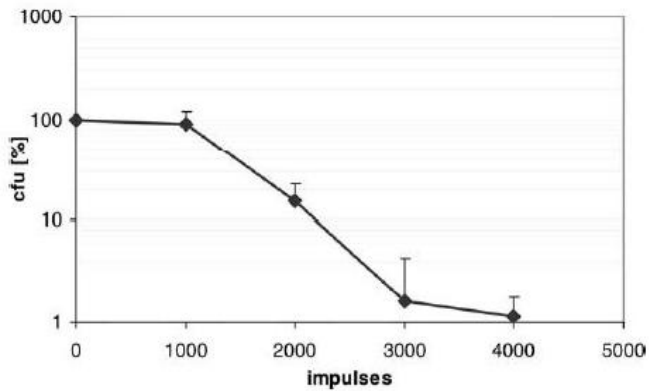
2.2.3.3. BACTERIËLE INFECTIE

Ondanks het wijdverspreide gebruik van extracorporele shockwave therapie sinds de introductie door *Chaussy et al.*, zijn relatief weinig data beschikbaar over het effect van deze therapie op micro-organismen.

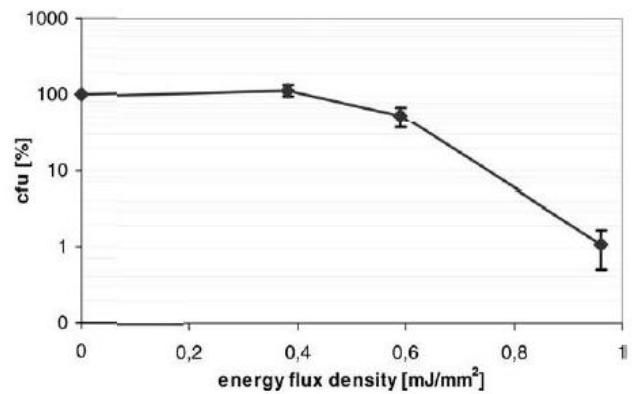
Studies van *Von Eiff et al.* konden een bactericide effect op *Stafylococcus aureus* aantonen waarbij minimaal 350 shocks nodig waren om een bacterieel detectieniveau tot onder de limiet te bekomen. Later werden gelijkaardige effecten op *Stafylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium* en *Pseudomonas aeruginosa* verkregen [51]. Daarnaast konden *Gerdesmeyer et al.* een reductie van de bacteriële groei aantonen afhankelijk van het aantal impulsen (minimaal 2000 en maximaal 4000) en van de energie flux densiteit (minimaal 0.59 mJ/mm²), wat geïllustreerd wordt in Afbeeldingen 10 en 11 op pagina 35 [10].

De onderliggende mechanismen van deze antibacteriële effecten zijn nog ongekend, maar mogelijk spelen ook hier het eerder genoemde collaberen van *cavitatie bellen* een belangrijke rol met omzetting van akoestische in mechanische energie, met schade aan de bacteriële celmembranen en lekkage tot gevolg [10].

Omdat microscopische schade aan de omliggende bloedvaten bij de lokale toediening van shockwaves niet volledig uitgesloten is, wordt de aanwezigheid van een acute infectie tot op de dag van vandaag als contra-indicatie beschouwd wegens de mogelijkheid van uitbreiding van de infectie naar de bloedstroom met systemische infecties tot gevolg. Bovenstaande resultaten tonen echter aan dat het gebruik van shockwaves veilig is, ook bij de aanwezigheid van een acute infectie en dat deze zelfs een antibacteriële activiteit zouden hebben [51].



Afbeelding 10: Relatie tussen bacteriële groei (CFU %= *Colony-Forming Unit* %) en aantal impulsen. Gerdesmeyer L, Von Eiff C, Horn C, Henne M, Roessner M, Diehl P, et al. Antibacterial effects of extracorporeal shock waves. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2005, 1: 115-119



Afbeelding 11: Relatie tussen bacteriële groei (CFU %= *Colony-Forming Unit* %) en energie flux dichtheid (mJ/mm²). Gerdesmeyer L, Von Eiff C, Horn C, Henne M, Roessner M, Diehl P, et al. Antibacterial effects of extracorporeal shock waves. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2005, 1: 115-119

2.2.3.4. OSTEOGENESE

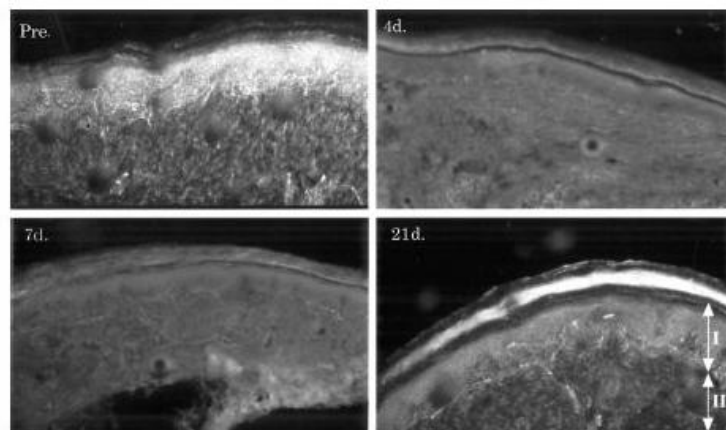
De bij toeval waargenomen verdikking van het iliacale bot tijdens de toepassing van lithotripsie, vormde het begin van vele onderzoeken naar de effecten van shockwaves op het musculoskeletale systeem [23]. Tijdens deze studies werd vaak gebruik gemaakt van een konijnenmodel waarbij de patellapees bestudeerd werd na patellectomie. Deze methode werd onder andere gebruikt door *Wang et al.* die nieuwe botvorming, een betere botmineralisatie en een betere aanhechting van collageenvezels konden vaststellen na shockwave therapie in vergelijking met een controlegroep. Zij stelden een stimulatie van het aantal fibroblasten, groeifactoren en cytokines en een daaruit voortkomende toegenomen osteogenese en angiogenese voorop als mogelijke verklaring [52]. Enkele jaren later werd hetzelfde model gebruikt door *Qin et al.* die de versnelde osteogenese verklaarden door een toename van VEGF, BMP (*Bone Morphogenetic Protein*) en TGF- β (*Transforming Growth Factor- β*) [53][54][55].

Frequent voorkomende indicaties voor shockwave therapie binnen deze context zijn niet-helende fracturen, stressfracturen en avasculaire botnecrose [40]. Een behandeling met drukgolven zou een betere pijncontrole, een lager recidiefrisico en bovendien weinig neveneffecten met zich meebrengen [57][58][59].

2.2.3.5. PIJNMODULATIE

Het effect van shockwave therapie op de cutane zenuwvezels en de daaraan geassocieerde pijnsensatie, werd de voorbije jaren onder andere door *Simone et al.* gedetailleerd bestudeerd. Door gebruik te maken van fluorescentiemicroscopie met PGP9.5 (*Protein Gen Product 9.5*) en CGRP (*Calcitonin-Gene-Related Peptide*) werd een verlies aan immunoreactiviteit waargenomen ter hoogte van de huidfragmenten die blootgesteld werden aan drukgolven. Deze bijna volledige degeneratie van epidermale zenuwvezels werd gezien tot een week na de shockwave toediening, met reïnnervatie na twee en drie weken (zie Afbeelding 12: 'Epidermale innervatie gevisualiseerd met PGP9.5') [60].

Deze resultaten konden door *Ohtori et al.* enkele jaren later bevestigd worden en een gelijkaardige sensorische dysfunctie werd gezien na de lokale toediening van capsaïcine op de huid, een alkaloïde die nociceptoren stimuleert en onder andere aanwezig is in verschillende paprikasoorten [61]. Het onderzoek van *Takahashi et al.* kon bijkomend aantonen dat shockwave therapie een cumulatief effect heeft op de zenuwvezels met een kortere duur tot reïnnervatie indien meerdere sessies shockwave therapie werden toegediend [62]. Naast deze directe effecten op de zenuwvezels, konden *Maier et al.* een toename van de interstitiële substantie P (*substance P*, een neuropeptide betrokken bij onder andere pijnmodulatie) ter hoogte van het periost van de distale femur van konijnen vaststellen. Deze toename vertoonde een goede correlatie met het moment van afname van de pijn met een uiteindelijke daling van substantie P zes weken na de laatste shockwave toediening. Deze waarnemingen duiden op een rol van substantie P bij de biologische acties van shockwaves op het musculoskeletale systeem [63].



Afbeelding 12: Epidermale innervatie gevisualiseerd met PGP9.5, voor shockwave applicatie en na 4, 7 en 21 dagen: degeneratie van de zenuwvezels na 4 en 7 dagen met reïnnervatie na 21 dagen. Ohtori S, et al. Shock wave application to rat skin induces denervation and reinnervation of sensory nerve fibres. *Neuroscience Letters* 2001, 315: 57-60.

2.2.3.6. LYMFANGIOGENESE

Aan de hand van een rattenmodel met secundair lymfoedeem, geïnduceerd door de heelkundige resectie van lymfebanen ter hoogte van de staart, werd door *Serizawa et al.* aangetoond dat lymfoedeem op een eenvoudige en veilige manier verholpen kan worden aan de hand van drukgolven. Via het gebruik van een fluorescente stof en een bijhorende camera werd een lagere fluorescentie-intensiteit waargenomen bij de behandelde ratten ten opzichte van de controlegroep. Dit is een indirect teken van een betere lymfedrainage en dus afname van het lymfoedeem door middel van drukgolven [36].

Dit effect wordt mogelijk bekomen via de up-regulatie van VEGF-C, een groeifactor verantwoordelijk voor de lymfangiogenese, en b-FGF (*basic-Fibroblast Growth Factor*), op zijn beurt gereguleerd door VEGF-C. Samen met de stimulatie van deze groeifactoren werd aan de hand van *D2-40*, een immunohistochemische marker voor lymfevezels, een toename van het aantal nieuw gevormde lymfebanen waargenomen, in combinatie met een afname van het oedeem ter hoogte van de dermis en subcuane weefsels [36]. Deze bevindingen werden door *Kubo et al.* bevestigd aan de hand van een konijnenmodel met secundair lymfoedeem ter hoogte van de oren [64].

2.2.3.7. MYOCARDIALE BLOEDFLOW

Experimenten uitgevoerd door *Nishida et al.* en *Uwatoku et al.* hebben aangetoond dat de toediening van shockwaves een efficiënte en niet-invasieve therapie zou kunnen zijn voor de behandeling van ischemische hartziekte. Er werd gebruik gemaakt van een varkensmodel voor chronische myocardiale ischemie, bekomen door afknelling van de *arteria coronaria sinistra* met myocardiale dysfunctie tot gevolg. In vergelijking met een controlegroep verbeterde de linker ventrikel ejectiefractie (*LVEF*) en regionale cardiale bloedflow van de ischemische regio in de groep blootgesteld aan lokale shockwaves, zonder het optreden van aritmie of andere complicaties [41].

Mogelijk wordt dit effect geïnduceerd door up-regulatie van de groeifactor VEGF, met stimulatie van de angiogenese tot gevolg. Andere mogelijke onderliggende mechanismen zouden Ras activatie en niet-enzymatische synthese van NO (stikstofmonoxide) zijn [41]. Om deze techniek verder te optimaliseren en de onderliggende mechanismen beter te begrijpen, zijn toekomstige bijkomende studies nodig.

2.2.3.8. NEVENEFFECTEN

De eerste toepassing van shockwave therapie bij dierenexperimenten die uitgevoerd werden door *Chaussy et al.* toonde aan dat men bij de behandeling van nier- en galstenen aandachtig moest zijn voor de ontwikkeling van een pancreatitis en meer frequent van hematurie en biliaire koliekpijn [42]. Meer recent werd aan de hand van een tenniselleboogmodel het geheel van neveneffecten, waarbij voornamelijk een rode verkleuring van de huid, pijn en kleine hematomen konden vastgesteld worden.

Daarnaast werden enkele uitzonderlijke gevallen gezien van een migraine- en syncope aanval en minder frequent kunnen petechieën optreden. *Haake et al.* kwamen tot de conclusie dat shockwave therapie een behandelingsmethode is met zeer weinig neveneffecten, zodat deze bij een brede waaier aan indicaties kan toegepast worden [66].

2.2.4. TOEPASSINGEN

De effecten van shockwaves werden voor het eerst ontdekt tijdens de Tweede Wereld Oorlog waar schade aan het longweefsel van schipbreukelingen veroorzaakt werd door de explosie van waterbommen, zonder dat enige vorm van uitwendige schade zichtbaar was. In de daaropvolgende jaren werden de biologische effecten van shockwaves bij dieren onderzocht. Tijdens deze experimenten, waarbij men nierstenen inplante bij honden, zag men dat bijna 100 % van de stenen teruggevonden werd in de urine, op ureterstenen na, die wel heelkundig verwijderd dienden te worden [42][67]. Daaropvolgend werd in 1980 de eerste patiënt met nefrolithiase succesvol behandeld via desintegratie van de stenen door shockwaves. Vijf jaar later werd na bijkomend onderzoek ook galblaas- en galweglithiase voor het eerst behandeld met lithotripsie, alsook sialolithiase kort nadien [68]. Eind jaren '80 werden niet-helende botfracturen behandeld met shockwaves, nadat uit dierenexperimenten gebleken was dat osteogene activiteit ter hoogte van de heup gestimuleerd werd tijdens de behandeling van lage ureterstenen [40].

Sindsdien zijn heel wat orthopedische indicaties ontstaan voor extracorporele shockwave therapie en kunnen diverse musculoskeletale aandoeningen op een niet-invasieve manier succesvol behandeld worden, zoals een tenniselleboog (*epicondylitis lateralis*), hielspoor (*plantaire fasciitis*), calcificerende tendinitis van de schouder en nog vele andere (zie Tabel 3: 'Indicaties van extracorporele shockwave therapie volgens de ISMST') op pagina 39 [2][21].

Tabel 3: Indicaties van extracorporele shockwave therapie volgens *The International Society for Medical Shockwave Treatment*.

Antonicevic V, et al. Evidence supporting extracorporeal shockwave therapy for acute and chronic soft tissue wounds. *Wounds* 2011, 23: 204-215.

Bewezen standaard gebruiken	Frequent empirisch geteste klinische gebruiken	Uitzonderlijke en experimentele gebruiken
<u>Chronische tendinopathieën:</u> hielspoor achillespees tenniselleboog rotator cuff patellapees grote trochanter	<u>Chronische tendinopathieën:</u> golferselleboog adductor syndroom pes anserinus syndroom	<u>Uitzonderlijk/door experts:</u> spasticiteit Osgood-Schlatter's ziekte Peyronie's ziekte
<u>Bot letsels:</u> niet-helende fracturen stress fracturen avasculaire necrose osteochondritis dissecans	<u>Spier en weke weefsel letsels:</u> myofasciaal syndroom spiertrauma chronische wonden brandwonden	<u>Experimenteel:</u> myocardiale ischemie perifere zenuw letsels abacteriële prostatitis osteo-artritis
Urolithiase	Sialolithiase	Cellulitis

Extracorporele shockwave therapie heeft tot op de dag van vandaag zijn nut reeds bewezen in de urologie, gastro-enterologie en orthopedie/traumatologie. Of deze vorm van therapie ook zal geïntroduceerd worden bij de behandeling van chronische niet-helende wonden zoals ulceraties, zal nog moeten blijken.

3. DOELSTELLINGEN

Een stijging van het aantal mensen met chronische aandoeningen zoals diabetes mellitus en veneuze insufficiëntie, in combinatie met een verouderende populatie, heeft voor een wereldwijde toename van het aantal ulceraties geleid. Omdat deze wonden vaak niet volledig helen met behulp van de beschikbare standaardtherapieën, ontstaan chronische ulceraties met ernstige gevolgen op zowel medisch, sociaal als financieel vlak.

Met het oog op de ontwikkeling van nieuwe adjuvante behandelingen, is recent uitvoerig onderzoek gevoerd naar extracorporele shockwave therapie, een behandelingsmethode die vandaag reeds gevalideerd is bij onder andere nier- en galstenen, chronische tendinopathieën en botletsels. Studies tonen aan dat deze shockwaves voornamelijk door hun effecten op de angiogenese een positieve invloed zouden hebben op de wondgenezing, zonder belangrijke nevenwerkingen.

Deze masterproef werd opgezet om na te gaan of de gunstige resultaten uit de eerder genoemde onderzoeken gereproduceerd kunnen worden bij een patiëntenpopulatie van het Universitair Ziekenhuis Brussel. Het effect van extracorporele shockwave therapie zal nagegaan worden zowel op de wondheling als op de levenskwaliteit en bijkomend zullen het veiligheidsprofiel en de neveneffecten bepaald worden. Hiervoor zal een unicentrische, interventionele pilootstudie opgestart worden op de dienst Dermatologie in samenwerking met de wond- en diabeteskliniek.

Shockwave therapie zal geïntroduceerd worden in de behandeling van chronische ulceraties aan de hand van een C-wave+ toestel (ORTHO-MEDICO, Mutsaardstraat 47, 9550 Herzele). Een klinische evaluatie van de wonden, samen met foto-documentatie en vragenlijsten met betrekking tot de levenskwaliteit en pijnklachten, zullen toelaten de efficiëntie en veiligheid van deze nieuwe behandelingstechniek na te gaan. Deze studie zal bijgevolg een eerste oriëntatie zijn in de bepaling of shockwaves kunnen toegevoegd worden aan de behandelingsmogelijkheden van chronische ulceraties in het UZ Brussel naar de toekomst toe.

4. MATERIAAL EN METHODEN

4.1 ALGEMEEN

De aanvraag voor deze unicentrische, interventionele, niet-gecontroleerde pilootstudie *‘Extracorporele shockwave therapie bij de behandeling van chronische ulceraties: het effect op de wondheling en op de levenskwaliteit’* werd door de *Commissie Medische Ethiek* (Reflectiegroep Biomedische Ethiek, Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel) goedgekeurd op 17 december 2014 (B.U.N. 143201422672).

4.2 PATIËNTENPOPULATIE

De deelnemende patiënten werden voor de aanvang van het onderzoek verzocht een schriftelijke toestemming te ondertekenen (*‘Informed Consent Document V 2.0 – 12/12/2014’*) teneinde te verklaren kennis genomen te hebben van de inhoud van de studie.

Patiënten met wonden van diverse etiologieën (veneus, arterieel, diabetes, decubitus en/of traumatisch) die sinds minstens vier maanden aanwezig waren en niet reageerden op de toegepaste therapieën werden geïnccludeerd van december 2014 tot maart 2015. De aanwezigheid van een pacemaker, een maligniteit in het te behandelen gebied, lokalisaties in de buurt van voortplantingsorganen, zwangerschap of borstvoeding, coagulopathieën en ernstige infecties werden beschouwd als exclusiecriteria conform voorgaande studies [1].

Tijdens een anamnese werden de algemene patiëntkarakteristieken waaronder het geslacht, de geboortedatum, lengte en gewicht, aanwezige comorbiditeiten en gebruikte thuismedicatie nagegaan, alsook de eventuele aanwezigheid van diabetes mellitus, tabagisme en/of ethylisme. Het ontstaansmechanisme en de ouderdom van de wonde(n) werden nagevraagd, alsook de reeds uitgevoerde onderzoeken en toegepaste behandelingen.

Wondkarakteristieken waaronder de lokalisatie, grootte, diepte, wondrand, wondbasis, het exsudaat en eventuele infectietekens werden tijdens een fysiek onderzoek bij elk patiëntencontact bepaald en beschreven. Foto-documentatie gebeurde aan de hand van een *Panasonic® Lumix FT2 AVCDH Lite*.

4.3 BIJKOMENDE ONDERZOEKEN

Een eenmalige bloedafname werd voor de start van de shockwave therapie uitgevoerd op de dienst *Bloedafname* van het UZ Brussel, met bepaling van het hematologisch bloedbeeld met formule en stolling, de klinische chemie, CRP-waarde, HbA1c bij aanwezigheid van diabetes mellitus en albuminewaarde.

Een microbiologische bacteriële uitstrijk werd standaard afgenomen voor de eerste en na de laatste behandelingssessie, telkens na reiniging van de wonden, aan de hand van een *eSwab of Aerobic, Anaerobic and Fastidious Bacteria* (COPAN, Perotti 10, 25125 Brescia, Italië) .

4.4 VRAGENLIJSTEN EN SCHALEN

Om een inschatting te kunnen maken van de invloed van de aanwezige wonden op de levenskwaliteit van de patiënten, werd gevraagd de *Dermatology Life Quality Index* zo waarheidsgetrouw als mogelijk in te vullen, zowel voor de aanvang als na het einde van de volledige therapie en deze werd in het Nederlands en het Frans beschikbaar gesteld [37].

De *Visual Analogue Scale* werd de patiënten aangeboden voor, tijdens en na elke toediening van shockwaves om aan de hand van een score de intensiteit van de waargenomen pijn te kunnen aangeven.

4.5 SHOCKWAVE THERAPIE

Alle geïnccludeerde patiënten kregen een lokale shockwave behandeling toegediend met een C-wave+ toestel (ORTHO-MEDICO, Mutsaardstraat 47, 9550 Herzele, richtprijs € 29.000). De toe te dienen dosis werd bepaald in functie van de wondoppervlakte en de onderliggende aandoening:

Veneuze en arteriële ulcera:

- < 10 cm²: 750 shocks op energieniveau E4
- 10-20 cm²: 1000 shocks op energieniveau E4
- > 20 cm²: 1250 shocks op energieniveau E4

Neuropathische ulcera:

- < 20 cm²: 500 shocks op energieniveau E2
- > 20 cm²: 750 shocks op energieniveau E2

Andere ulcera:

- < 10 cm²: 750 shocks op energieniveau E2
- 10-20 cm²: 1000 shocks op energieniveau E2
- > 20 cm²: 1250 shocks op energieniveau E2

De frequentie van de opeenvolgende sessies was afhankelijk van de onderliggende etiologie van de ulceratie en werd uitgevoerd conform eerder uitgevoerd empirisch onderzoek:

- niet-diabetes ulceraties: één sessie per week gedurende vier weken (totaal van vier sessies)
- diabetes ulceraties: twee sessies per week gedurende twee weken (totaal van vier sessies)

Onafhankelijk van de tijdsperiode waarover de shockwaves toegediend werden, werden alle patiënten na zes weken teruggezien, met een herevaluatie van de algemene toestand van de patiënt en de wondkarakteristieken, zodoende het finale resultaat van de therapie te kunnen nagaan.

Het gebruikte C-wave+ toestel bestond uit een shockwave generator en applicator (zie Afbeelding 13: 'C-wave+ toestel: generator en applicator'). Voor de start van de behandeling werd een steriele sleeve over de C-wave + applicator geplaatst, dewelke bij elke nieuwe procedure vervangen diende te worden teneinde kruisbesmetting te voorkomen en werd een steriele gel ('Sterile Aquasonic 100, PARKER LABORATORIES') op de te behandelen wond aangebracht (zie Afbeelding 14: 'Applicatie van steriele gel op het te behandelen wondoppervlak').

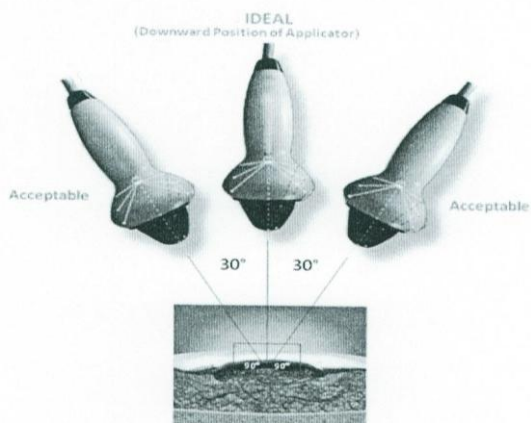


Afbeelding 13: C-wave+ toestel: generator en applicator.



Afbeelding 14: Applicatie van steriele gel op het te behandelen wondoppervlak.

Na het instellen van het gewenste energieniveau en aantal shocks, werd de applicator loodrecht op het wondoppervlak gehouden zodat nooit een hoek groter dan 30° ontstond tussen de applicator en de wonde (zie Afbeelding 15: *'Toegestane posities van de C-wave+ applicator tijdens de procedure'* en Afbeelding 16: *'Gebruik van lokale extracorporele shockwave therapie met een C-wave+ toestel'*) en werd de applicator gelijkmatig over het wondoppervlak en één centimeter over de wondrand gegleden volgens het patroon weergegeven in Afbeelding 17 (*'Te volgen patroon met de C-wave+ applicator tijdens de procedure'*).

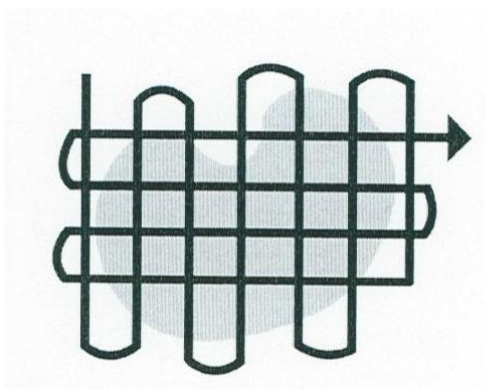


Afbeelding 15: Toegestane posities van de C-wave+ applicator tijdens de procedure.



Afbeelding 16: Gebruik van lokale extracorporele shockwave therapie met een C-wave+ toestel.

Na afloop van de behandeling werd de reeds ingestelde standaardtherapie met reiniging en debridement van de wonde toegepast (zie Afbeelding 18: *'Toediening van de standaard wondzorg na shockwave therapie'*) en werden de nodige verbanden aangebracht. Indien bij de patiënt een aanvullende behandeling was opgestart zoals compressietherapie of drukontlasting, werd deze eveneens opnieuw correct aangebracht.



Afbeelding 17: Te volgen patroon met de C-wave+ applicator tijdens de procedure.



Afbeelding 18: Toediening van de standaard wondzorg na shockwave therapie.

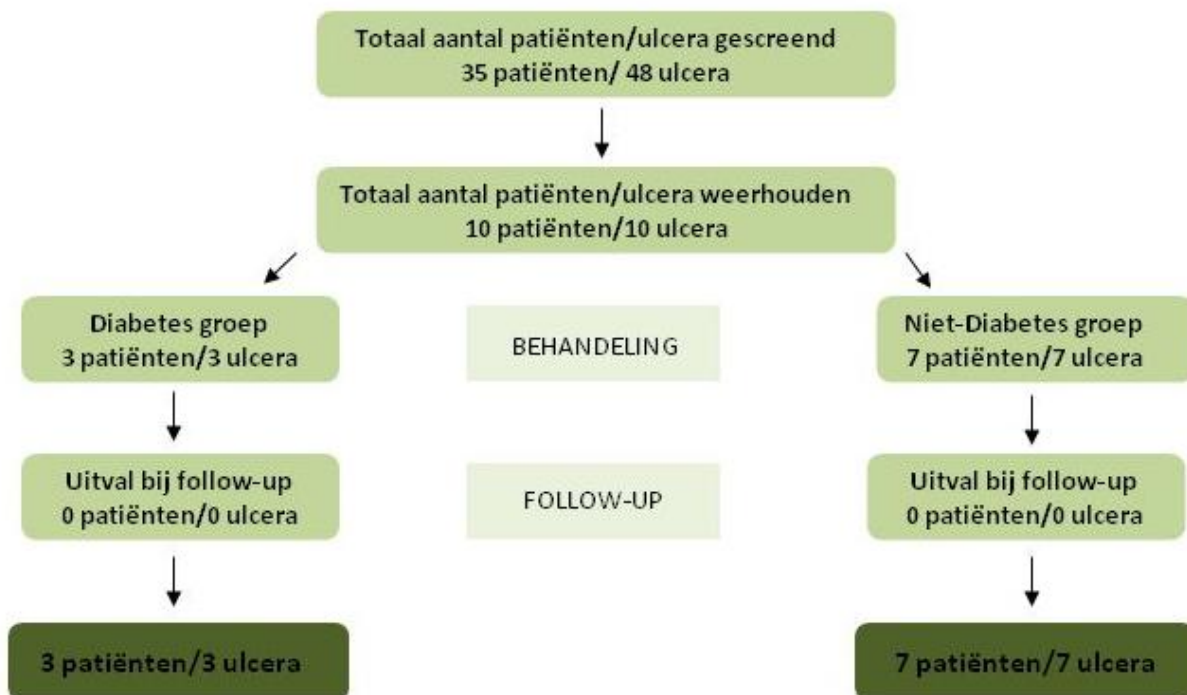
4.6 STATISTISCHE ANALYSE

De verkregen data werden opgeslagen in *Microsoft Excel* en de verwerking met gemiddelde waarden, medianen en standaarddeviaties werden eveneens uitgevoerd met behulp van dit programma. Voor de visualisatie van de data aan de hand van grafieken en tabellen werd gebruik gemaakt van *SPSS* versie 21.0, toegankelijk via de Vrije Universiteit Brussel. De resultaten werden weergegeven met hun standaarddeviatie, mediaan en 25^{ste} en 75^{ste} percentiel indien dit nodig werd geacht.

5. RESULTATEN

5.1 PATIËNTENPOPULATIE

In totaal werden 35 patiënten gescreend tijdens hun bezoek aan de consultatie Dermatologie, wondzorg- of diabetes kliniek. Tien geschikte patiënten werden weerhouden na toepassing van de in- en exclusiecriteria, waarvan drie behoorden tot de *diabetes groep* en zeven tot de *niet diabetes groep*. Een stroomdiagram van het tot stand komen van de patiëntenpopulatie wordt weergegeven in Afbeelding 19: 'Opbouw van de patiëntenpopulatie':



Afbeelding 19: Opbouw van de patiëntenpopulatie.

De patiëntenpopulatie, bestaande uit vier mannelijke en zes vrouwelijke patiënten, had een gemiddelde leeftijd van 74.9 (\pm 11.8) jaar met een minimale leeftijd van 50 en maximale leeftijd van 90 jaar. De BMI-waarden lagen tussen 24.4 en 36.3 kg/m² met een gemiddelde van 29.0 (\pm 3.9) kg/m² en een percentage van 30 % obesitas binnen de populatie. In totaal leed 30 % van de patiënten aan diabetes mellitus (100 % type 2), gebruikte 30 % regelmatig tabak en voldeed 40 % aan de criteria van ethylisme² (30 % van de mannen en 10 % van de vrouwen). De enkel-armindex was bij 80 % groter dan 1.1 en bij de resterende 20 % kleiner dan 0.9 (zie Tabel 4: 'Demografische karakteristieken van de patiëntenpopulatie' op pagina 47).

² Ethylisme= \geq 21 eenheden alcohol per week voor mannen en \geq 15 eenheden voor vrouwen.

Tabel 4: Demografische karakteristieken van de patiëntenpopulatie.

Kenmerk	Totaal aantal	Percentage (%)
Geslacht		
Man	4	40
Vrouw	6	60
Gem. leeftijd ± SD		
Algemeen		74.9 ± 11.8
Man		66.3 ± 12.5
Vrouw		80.7 ± 7.60
Obesitas (BMI > 30 kg/m²)		
Totaal	3	30
Man	1	10
Vrouw	2	20
Diabetes		
Totaal	3	30
Man	3	30
Vrouw	0	0
Tabagisme		
Totaal	3	30
Man	2	20
Vrouw	1	10
Ethylisme		
Totaal	4	40
Man	3	30
Vrouw	1	10
EAI		
> 1.1	8	80
< 0.9	2	20

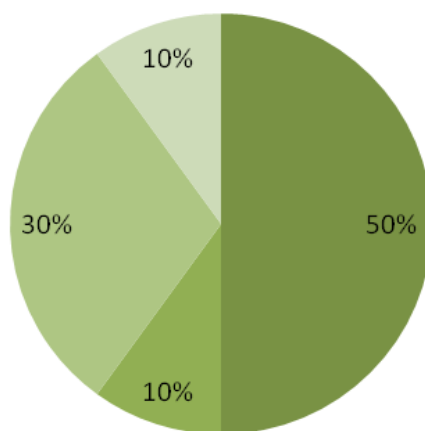
Gem. = gemiddelde, SD= standaarddeviatie, BMI= Body Mass Index, EAI= enkel-armindex

Een bloedafname uitgevoerd voor de aanvang van de behandeling toonde de aanwezigheid van een lichte anemie (Hemoglobine waarde minimaal 10.2 g/dL, normaalwaarde 11.8 – 14.5 g/dL) bij 30 % van de patiënten en een lichte inflammatoire toestand bij 20 % van de populatie (WBC waarde maximaal $10.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en CRP waarde maximaal 8.6 mg/L, normaalwaarde WBC $3.6 - 9.6 \times 10^3/\text{mm}^3$ en CRP < 5 mg/L). De maximale nuchtere glycemie bedroeg 121 mg/dL (normaalwaarde 70 – 100 mg/dL) en 50 % van de onderzochte stalen kon een hyperglycemie aantonen. Alle gekende patiënten met diabetes mellitus hadden een HbA1c waarde boven de 7 % (normaalwaarde < 7 %). Een weinig uitgesproken hypoalbuminemie was aanwezig bij 40 % van de patiënten met een minimale albumine waarde van 30 g/L (normaalwaarde 35-50 g/L).

5.2 WONDKARAKTERISTIEKEN

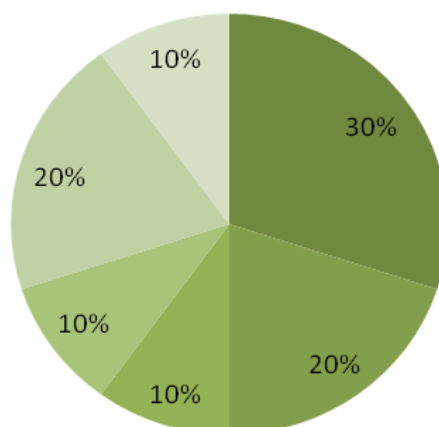
Van het totaal aantal behandelde wonden had 50 % een veneuze oorsprong, was 10 % van arteriële en 30 % van neuropathische (diabetes) etiologie en had 10 % een traumatische oorzaak (zie Afbeelding 20: 'Verdeling van de wond etiologie'). Alle wonden bevonden zich ter hoogte van de onderste ledematen (50 % links en 50 % rechts) met een voorkeurslokalisatie ter hoogte van de malleolus medialis (50 %) en de voet (30 %) (zie Afbeelding 21: 'Verdeling van de wond lokalisatie'). De ulceraties waren gemiddeld 35.7 (\pm 51.9) maanden aanwezig met een minimale ouderdom van vier maanden en een maximale ouderdom van 144 maanden.

■ veneus ■ arterieël ■ diabetes ■ traumatisch



Afbeelding 20: Verdeling van de wond etiologie.

■ malleolus medialis links ■ malleolus medialis rechts
■ malleolus lateralis links ■ onderste lidmaat mediaal links
■ voet dorsaal ■ voet plantair



Afbeelding 21: Verdeling van de wond lokalisatie.

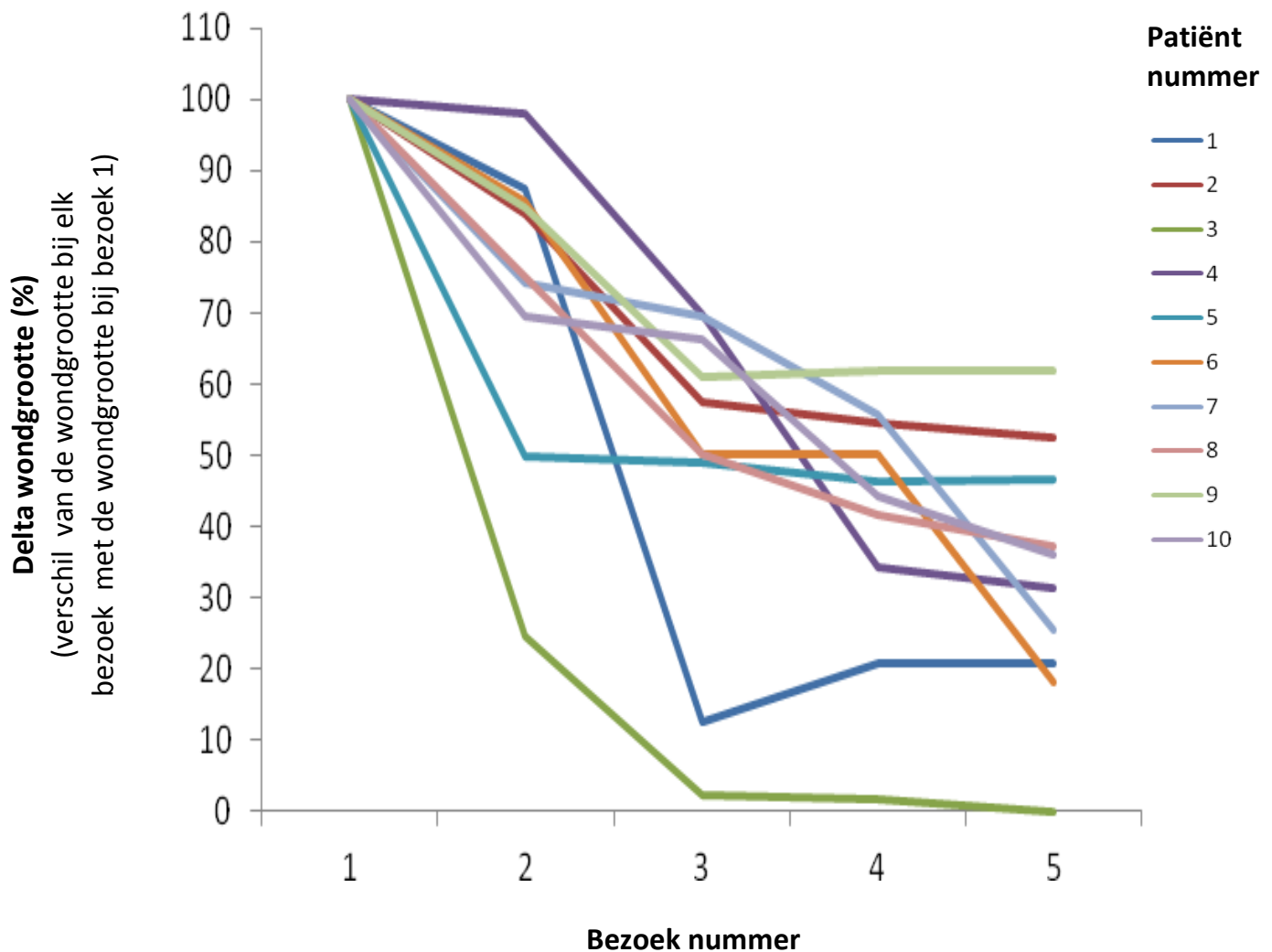
Een overzicht van de grootte, diepte en hoeveelheid reëpithelialisatie van de ulceraties wordt samen met de karakteristieken van de levenskwaliteit en pijnsensatie voor en na de shockwave behandeling weergegeven in Tabel 5: ‘Karakteristieken van de wonden, levenskwaliteit en pijnsensatie voor en na shockwave therapie’:

Tabel 5: Karakteristieken van de wonden, levenskwaliteit en pijnsensatie voor en na shockwave therapie.

Patiënt	Grootte	Grootte	Diepte	Diepte	Reëpith.	Reëpith.	DLQI	DLQI	VAS	VAS
	voor (cm ²)	na (cm ²)	voor (mm)	na (mm)	voor (%)	na (%)	voor	na	voor	na
1	0.96	0.20	2	1	30	80	4	1	1	0
2	8.00	4.20	5	3	10	40	8	6	6	2
3	2.55	0	3	0	20	100	7	2	3	0
4	35.75	11.20	5	2	20	40	13	2	0	0
5	9.00	4.20	10	3	10	60	11	6	0	0
6	3.99	0.72	3	1	20	80	6	5	4	3
7	100.00	25.55	3	2	10	50	11	4	4	2
8	3.19	1.19	4	2	10	30	6	2	3	1
9	2.10	1.30	15	5	10	30	11	3	0	0
10	2.53	0.91	5	3	10	40	7	3	0	0

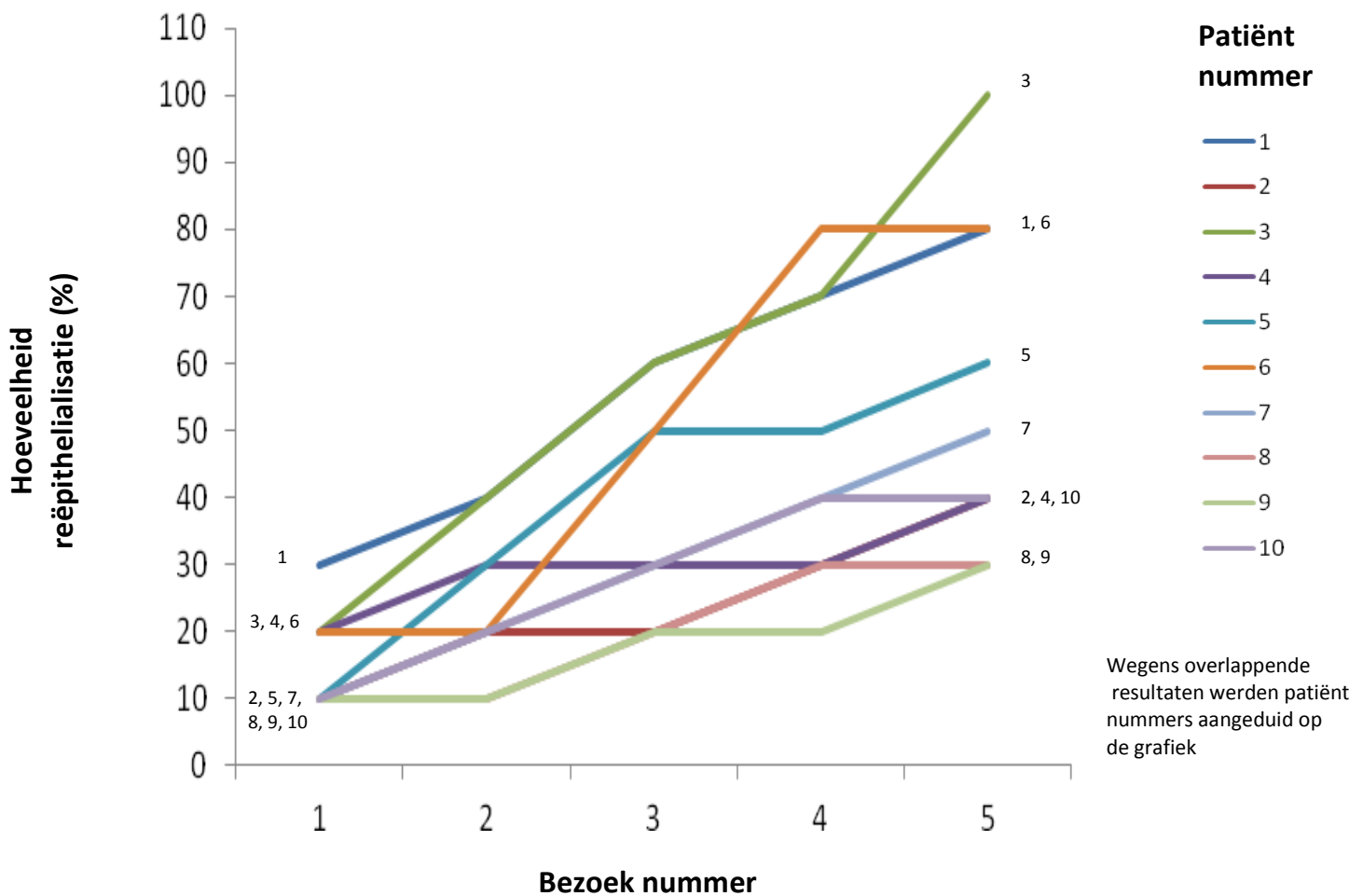
Reëpith. = reëpithelialisatie, DLQI = Dermatology Life Quality Index, VAS = Visual Analogue Scale

Voor de start van de shockwave therapie bedroeg de grootte van de ulceraties gemiddeld 16.81 (\pm 30.99) cm² (mediaan 3.59, 25^{ste} percentiel 2.54 - 75^{ste} percentiel 8.75). Zes weken na de eerste behandelingssessie waren de wonden gemiddeld nog 4.95 (\pm 7.98) cm² groot (mediaan 1.25, 25^{ste} percentiel 0.77 – 75^{ste} percentiel 4.20), wat een gemiddelde afname van 70.55 % van het wondoppervlak aantoont. De evolutie van de wondgrootte van elke ulceratie afzonderlijk gedurende de volledige studieperiode wordt weergegeven in Afbeelding 22: ‘Evolutie van de wondgrootte (y-as: delta wondgrootte) bij elk bezoek (x-as: bezoek nummer) van patiënt 1 tot en met 10 (legende: patiënt nummer)’ op pagina 50.



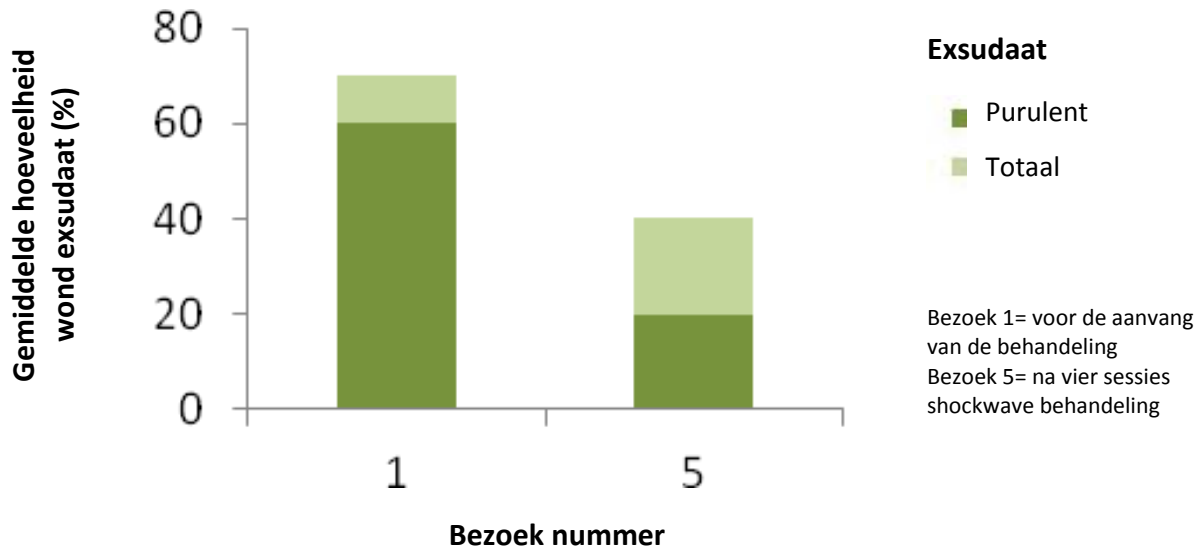
Afbeelding 22: Evolutie van de wondgrootte (y-as: delta wondgrootte) bij elk bezoek (x-as: bezoek nummer) van patiënt 1 tot en met 10 (legende: patiënt nummer).

Bij aanvang van de studie waren de huiddefecten gemiddeld 5.5 (\pm 4.01) mm diep (mediaan 4.5, 25^{ste} percentiel 3.0 – 75^{ste} percentiel 5.0). Na de laatste shockwave toediening bedroeg de wonddiepte gemiddeld nog 2.2 (\pm 1.40) mm (mediaan 2.0, 25^{ste} percentiel 1.25 – 75^{ste} percentiel 3.00), wat een gemiddelde afname van 60 % van de wonddiepte aangeeft. De evolutie van de wonddiepte van elke ulceratie afzonderlijk gedurende de volledige studieperiode wordt weergegeven in Afbeelding 23: ‘Evolutie van de wonddiepte (y-as: wonddiepte) bij elk bezoek (x-as: bezoek nummer) van patiënt 1 tot en met 10 (legende: patiënt nummer)’ op pagina 51 .



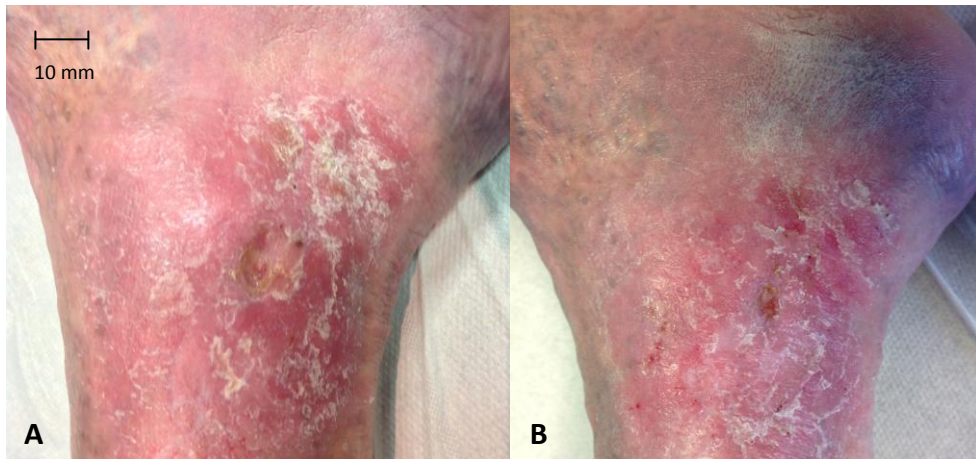
Afbeelding 24: Evolutie van de hoeveelheid reëpithelialisatie (y-as: hoeveelheid reëpithelialisatie) bij elk bezoek (x-as: bezoek nummer) van patiënt 1 tot en met 10 (legende: patiënt nummer).

Bij 70 % van de wonden was voor de start van de behandeling wondexsudaat aanwezig, dat in 85.71 % purulent van aard was en bij 14.29 % een bloederig aspect had. Bij het laatste patiëntencontact was bij 40 % wondexsudaat aanwezig (50 % helder en 50 % purulent), wat resulteert in 42.86 % minder exsudaat na de toediening van shockwaves. Dit wordt weergegeven in Afbeelding 25: 'Evolutie van de gemiddelde hoeveelheid wondexsudaat (y-as: gemiddelde hoeveelheid wondexsudaat) bij bezoek 1 en 5 (x-as: bezoek nummer) met samenstelling (legende: exsudaat) op pagina 53.

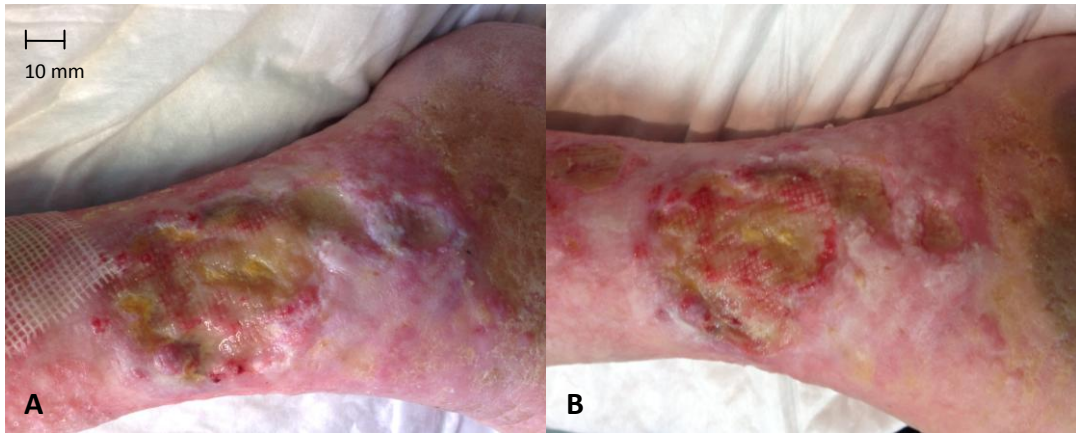


Afbeelding 25: 'Evolutie van de gemiddelde hoeveelheid wondexsudaat (y-as: gemiddelde hoeveelheid wondexsudaat) bij bezoek 1 en 5 (x-as: bezoek nummer) met zijn samenstelling (legende: exsudaat).

Tijdens elk patiëntencontact werden de ulceraties gedocumenteerd aan de hand van foto's. Enkele voorbeelden van behandelde ulceraties worden hieronder weergegeven in Afbeelding 26 tot en met Afbeelding 35 op pagina 53 tot en met 56.



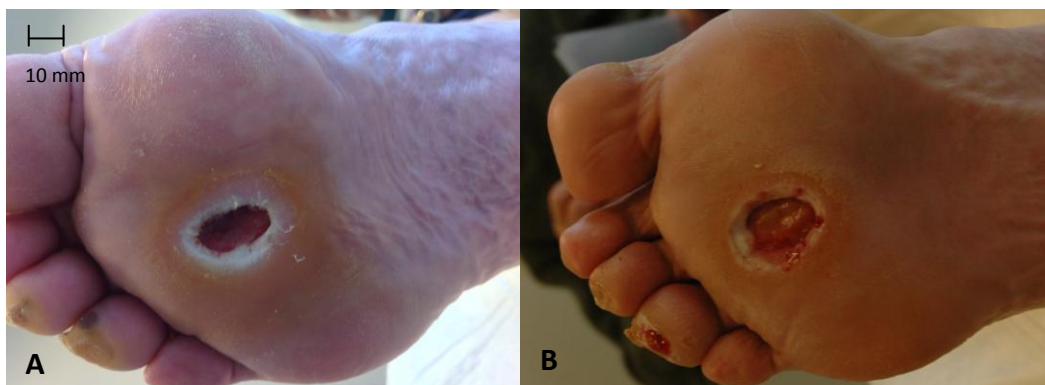
Afbeelding 26: Patiënt 1: veneuze ulceratie ter hoogte van de linker malleolus medialis sinds 15 maanden aanwezig: **A:** status voor de start van de shockwave therapie **B:** status na vier sessies shockwave therapie.



Afbeelding 27: Patiënt 2: traumatische ulceratie ter hoogte van de rechter malleolus medialis sinds 144 maanden aanwezig: **A:** status voor de start van de shockwave therapie **B:** status na vier sessies shockwave therapie.



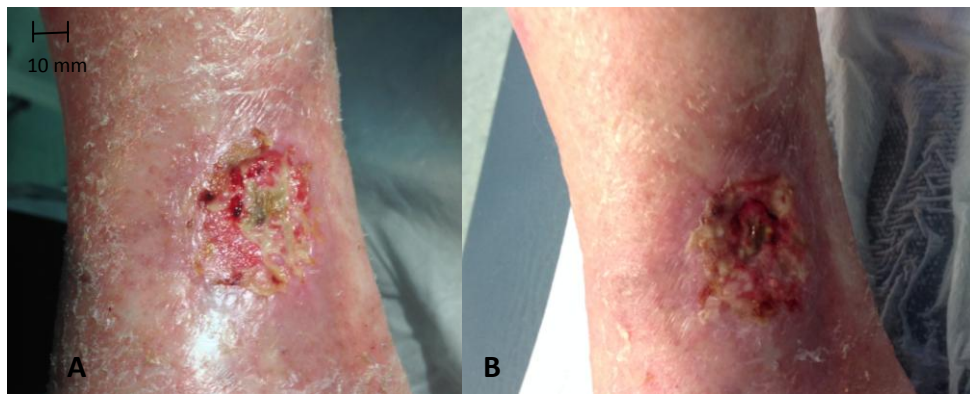
Afbeelding 28: Patiënt 3: veneuze ulceratie ter hoogte van de rechter malleolus medialis sinds 36 maanden aanwezig: **A:** status voor de start van de shockwave therapie **B:** status na twee sessies shockwave therapie **C:** status na vier sessies shockwave therapie.



Afbeelding 29: Patiënt 4: neuropathische ulceratie ter hoogte van de rechter voetzool sinds 7 maanden aanwezig: **A:** status voor de start van de shockwave therapie **B:** status na vier sessies shockwave therapie.



Afbeelding 30: Patiënt 5: neuropathische ulceratie ter hoogte van de rechter laterale voet sinds 4 maanden aanwezig:
A: status voor de start van de shockwave therapie **B:** status na twee sessies shockwave therapie
C: status na vier sessies shockwave therapie.



Afbeelding 31: Patiënt 6: arteriële ulceratie ter hoogte van de mediale zijde van het rechter onderste lidmaat sinds 12 maanden aanwezig: **A:** status voor de start van de shockwave therapie **B:** status na vier sessies shockwave therapie.



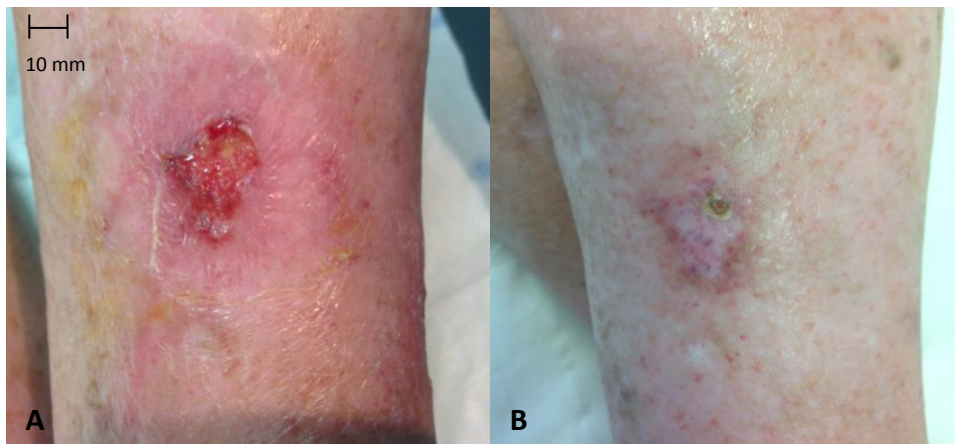
Afbeelding 32: Patiënt 7 : veneuze ulceratie ter hoogte van de linker malleolus medialis sinds 10 maanden aanwezig:
A: status voor de start van de shockwave therapie **B:** status na twee sessies shockwave therapie
C: status na vier sessies shockwave therapie.



Afbeelding 33: Patiënt 8: veneuze ulceratie ter hoogte van de rechter malleolus medialis sinds 120 maanden aanwezig
A: status voor de start van de shockwave therapie **B:** status na vier sessies shockwave therapie.



Afbeelding 34: Patiënt 9: neuropathische ulceratie ter hoogte van de mediale zijde van de rechter voet sinds 5 maanden aanwezig: **A:** status voor de start van de shockwave therapie **B:** status na vier sessies shockwave therapie.



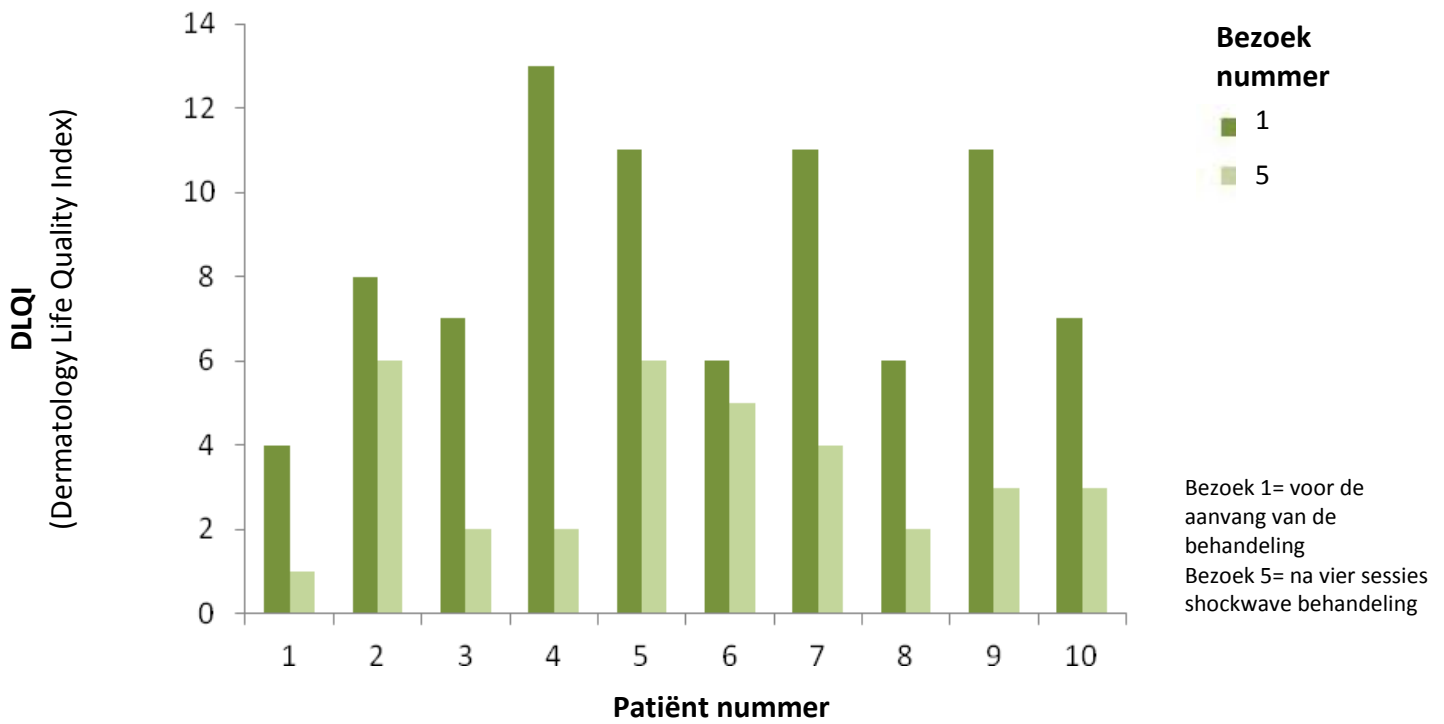
Afbeelding 35: Patiënt 10: veneuze ulceratie ter hoogte van de mediale zijde van het linker onderste lidmaat sinds 12 maanden aanwezig: **A:** status voor de start van de shockwave therapie **B:** status na vier sessies shockwave therapie.

Voor aanvang van de therapie was bij 20 % van de wonden een lokale infectie aanwezig (100 % met *S. aureus*). Een uitstrijk na het beëindigen van de behandeling (zes weken na de eerste toediening), kon in 30 % van de gevallen een infectie aantonen (100 % met *S. aureus*) wat een toename van het aantal geïnfecteerde ulceraties met 50 % aantoont.

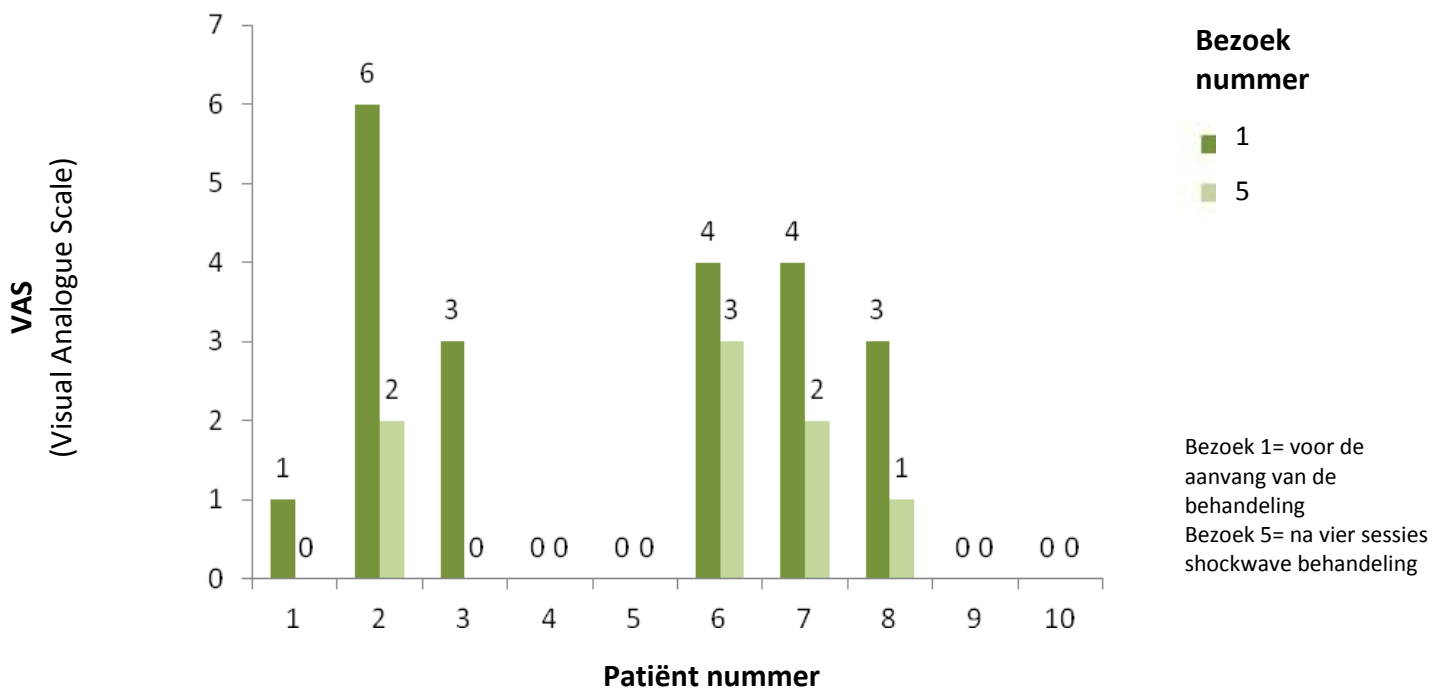
5.3 LEVENSKWALITEIT EN PIJN

De levenskwaliteit van de patiënten met chronische ulceraties werd nagegaan aan de hand van een vragenlijst (*DLQI*) waarin aangegeven werd in welke mate de huidaandoening hun dagelijks leven de voorbije zeven dagen heeft beïnvloed. Voor de behandeling werd een gemiddelde score van 8.4 (± 2.9) behaald (25^{ste} percentiel 6.25 – 75^{ste} percentiel 11.0) met een minimale waarde van 4 en een maximale waarde van 13. Tijdens het opvolgingsgesprek was de gemiddelde score nog 3.4 (± 1.78) (25^{ste} percentiel 2.00 – 75^{ste} percentiel 4.75) met een minimale waarde van 1 en een maximale waarde van 6, wat een verbetering van de levenskwaliteit van gemiddeld vijf punten of 59.52 % aantoont. De evolutie van de levenskwaliteit van elke patiënt afzonderlijk wordt weergegeven in Afbeelding 36: *‘Evolutie van de levenskwaliteit (y-as: DLQI, Dermatology Life Quality Index) van patiënt 1 tot en met 10 (x-as: patiënt nummer) bij bezoek 1 en 5 (legende: bezoek nummer)’* op pagina 58.

Aan de hand van een Visuele Analoge Schaal (*VAS*) werd het pijnniveau zowel voor, tijdens als na de behandeling nagegaan bij elk patiëntencontact (maximale score/pijn level: 10, minimale score/pijn level: 0). Bij aanvang van de studie bedroeg de *VAS*-score gemiddeld 2.1 (± 2.2) met een minimale waarde van 0 en een maximale waarde van 6 (25^{ste} percentiel 0 – 75^{ste} percentiel 3.75). Na het beëindigen van de behandelingssessies bedroeg deze gemiddeld 0.8 (± 1.14) met een minimale waarde van 0 en een maximale waarde van 3 (25^{ste} percentiel 0 – 75^{ste} percentiel 1.75), wat een afname van de score met 1.3 punten of 38.10 % aantoont. De *VAS*-score nam bij één patiënt toe met één punt tijdens de lokale toediening van de shockwaves, hoewel bij de andere patiënten de score gelijk bleef aan deze van voor de start van de behandeling. De evolutie van de pijnscore van elke patiënt afzonderlijk wordt weergegeven in Afbeelding 37: *‘Evolutie van de pijn (y-as: VAS, Visual Analogue Scale) van patiënt 1 tot en met 10 (x-as: patiënt nummer) bij bezoek 1 en 5 (legende: bezoek nummer)’* op pagina 58 .



Afbeelding 36: Evolutie van de levenskwaliteit (y-as: DLQI, Dermatology Life Quality Index) van patiënt 1 tot en met 10 (x-as: patiënt nummer) bij bezoek 1 en 5 (legende: bezoek nummer).



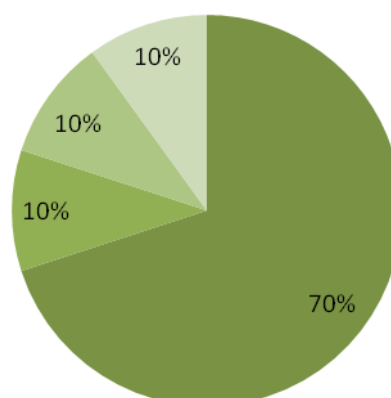
Afbeelding 37: Evolutie van de pijn (y-as: VAS, Visual Analogue Scale) van patiënt 1 tot en met 10 (x-as: patiënt nummer) bij bezoek 1 en 5 (legende: bezoek nummer).

5.4 SHOCKWAVE THERAPIE

Het C-wave+ toestel was ondanks zijn grote afmetingen eenvoudig te hanteren en te verplaatsen. Het aanbrengen van de steriele sleeve evenals het inbrengen van het aantal pulsen en het gewenste energieniveau verliepen eveneens zonder problemen. Indien de shockwaves toegediend dienden te worden over een groter wondoppervlak gedurende een langere tijdsperiode, werd opgemerkt dat de applicator vrij zwaar is en dat best een ondersteunend oppervlak kan gebruikt worden om het comfort van de behandelende arts te optimaliseren. Het specifieke geluid van de shockwaves werd zowel door de patiënten als door de uitvoerder als matig onaangenaam ervaren, maar was nooit een bezwaar om de behandeling verder te kunnen zetten. Na de vier behandelingssessies van de tien patiënten kon een lichte vervorming van de kop van de applicator vastgesteld worden.

Bij zeven van de tien patiënten trad geen enkele van de eerder beschreven nevenwerkingen op tijdens of na de behandeling. Eén patiënt ondervond een weinig uitgesproken gevoel van pijn ter hoogte van de ulceratie daags na de therapie, dewelke spontaan verdween de volgende 24 uur. Een andere patiënt vertoonde een licht oedeem van de enkel, eveneens van voorbijgaande aard. De derde patiënt bij wie een huidverandering waar te nemen was na toediening van shockwaves, vertoonde twee pijnloze oppervlakkige hematomen van ongeveer vier millimeter rondom de wonde. Een overzicht van de opgetreden nevenwerkingen wordt weergegeven in Afbeelding 38: *'Verdeling van de neveneffecten van extracorporele shockwave therapie'*.

■ geen ■ lichte pijn ■ licht oedeem ■ oppervlakkige hematomen



Afbeelding 38: Verdeling van de neveneffecten van extracorporele shockwave therapie.

6. BESPREKING

6.1 Patiëntenpopulatie

Door een algemene toename van de gemiddelde bevolkingsleeftijd en de incidentie van chronische aandoeningen zijn niet-helende ulceraties een frequent voorkomende aandoening geworden [3][4]. Eén van de belangrijkste oorzaken van een slechte wondheling die door *Moretti et al.* [9], *Schaden et al.* [22] en *Armstrong et al.* [23] naar voor werd gebracht, is een toenemende leeftijd. Dit is in overeenstemming met de hoge gemiddelde leeftijd van onze onderzoekspopulatie (74.9 ± 11.8 jaar) waarbij ulceraties reeds langer dan vier maanden aanwezig waren. Andere risicofactoren voor het ontstaan van chronische wonden zijn aanwezige comorbiditeiten zoals diabetes mellitus en vaatlijden, tabagisme en malnutritie [9]. Deze worden in deze studie weerspiegeld door de aanwezigheid van een HbA1c waarde van meer dan 7 % bij alle diabetes patiënten en perifeer vaatlijden bij 60 % van de populatie. Van alle patiënten rookte 30 % minstens één sigaret per dag en was bij 40 % een albumine waarde van minder dan 35 g/L aanwezig, waarbij hypoalbuminemie als indirecte parameter van een gebrekkige voedingsstatus kan beschouwd worden.

Hoewel het door onze kleine onderzoekspopulatie niet mogelijk is eenduidige conclusies te trekken, kan de oorzakelijke invloed van onder andere hyperglycemie, tabagisme en malnutritie bij het ontstaan van niet-helende ulceraties bevestigd worden. Het is moeilijk om de invloed van elk van deze factoren afzonderlijk na te gaan, aangezien deze vaak overschaduw worden door een onderliggende aandoening die mede verantwoordelijk is voor het ontstaan van de ulceraties. Er kon geen relatie aangetoond worden tussen de aanwezigheid van hypoalbuminemie of tabagisme enerzijds en de grootte of ouderdom van de wonden anderzijds. Een langere aanwezigheid van de ulceraties dan het gemiddelde aantal maanden (35.7 ± 51.9) kon echter wel vastgesteld worden bij patiënten met hyperglycemie.

Het is dan ook uiterst belangrijk, zoals beschreven werd door onder andere *Van Acker et al.* [11], *Cavenagh et al.* [13] en *Mason et al.* [29], dat een optimale controle van de glycemie en de aanpak van andere risicofactoren zoals tabagisme en hypoalbuminemie tijdig verkregen worden.

6.2 Wondkarakteristieken

Een ulceratie ontstaat wanneer schade tot in de diepe lagen van de huid is opgetreden door een lokale en/of een systemische oorzaak [1]. Volgens onder andere *Mekkes et al.* [3] manifesteren ulceraties zich het vaakst ter hoogte van de onderste ledematen, wat in deze studie kan bevestigd worden aangezien alle behandelde wonden zich op de onderste lichaamshelft bevonden. Bijkomend werden ook de voorkeurslokalisaties van veneuze en diabetische ulcera bevestigd: 90 % van de veneuze ulceraties bevond zich ter hoogte van de malleolus medialis en 100 % van de neuropathische ulcera ter hoogte van de drukpunten van de voet.

In een onderzoek van *Wang et al.* [1] werd drie maanden na de eerste shockwave toediening een volledige heling van 37.5 % van de wonden vastgesteld, was 18.1 % van de wonden meer dan de helft verbeterd en bleef 44.4 % onveranderd of bevond zich in een slechtere toestand. Na vijf jaar werd een daling van de helingspercentages gezien, mogelijk door de evolutie van de onderliggende aandoening. Het was niet mogelijk deze lange termijn hypothese in onze studie te toetsen wegens de korte opvolgingsperiode, maar een gemiddelde afname van 70.55 % van de grootte en 60 % van de diepte van de behandelde ulceraties bevestigen een positief effect van shockwaves op chronische ulceraties. In onze studie bleef geen enkele ulceratie onveranderd en bevond geen enkele wonde zich in een slechtere toestand dan voor de start van de therapie. *Moretti et al.* [9] konden na 20 weken een heling van 53.33 % van de wonden vaststellen in de shockwave groep ten opzichte van 33.33 % heling na standaardtherapie en *Wang et al.* [14] beschreven hogere helingspercentages van diabetes ulceraties na shockwave dan na hyperbare zuurstof toediening. Wegens het ontbreken van een controlegroep is het in deze studie niet mogelijk om de effecten van verschillende soorten behandelingen met elkaar te vergelijken.

Saggini et al. [2] stelden een meer uitgesproken effect vast van shockwaves op de genezing van traumatische wonden dan op ulceraties van andere etiologieën, mogelijk wegens de afwezigheid van een onderliggende oorzakelijke factor. Aangezien deze studie slechts één traumatische wonde includeerde en de overige wonden van veneuze, arteriële of neuropathische oorsprong waren, kan deze bevinding van *Saggini et al.* niet bevestigd worden.

Er kan een relatie gezien worden tussen de aanvankelijke wondgrootte en de snelheid en mate van afname van de wondoppervlakte na shockwave toediening, waarbij de kleinste ulceraties een snellere en grotere afname van hun grootte vertoonden.

Uitzonderingen op deze algemene bevinding konden echter vastgesteld worden, met een afname van 74.45 % van de grootte bij een wonde van 100 cm² na vier behandelingen en slechts 38.10 % afname bij een ulceratie van 2.1 cm². Er kon echter geen verband aangetoond worden tussen de ouderdom van de wonde en de procentuele afname van de wondoppervlakte na de shockwave toediening. Zo heelde een ulceratie die reeds 36 maanden aanwezig was 68.67 % en een wonde die zeven maanden oud was slechts 38.10 %.

Het eerste deel van de onderzoeksvraag werd beantwoord en ondanks de kleine onderzoekspopulatie kan de gunstige invloed van extracorporele shockwave therapie die beschreven werd door *Wang et al.*, *Saggini et al.* en *Moretti et al.* met deze studie bevestigd worden, met een afname van de wondoppervlakte en wonddiepte in combinatie met een toename van het reëpithelialisatie percentage tot gevolg. De resultaten van deze studie dienen met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden, aangezien door het ontbreken van een controlegroep een spontane positieve evolutie van de wonde niet uitgesloten kan worden, evenals een invloed van de toegepaste standaardtherapie. Bijkomend zouden gunstigere effecten op de wondheling verkregen kunnen worden indien de therapie gedurende een langere periode zou toegediend worden.

Saggini et al. [2] zagen een meer uitgesproken afname van de hoeveelheid exsudaat bij alle wonden na shockwave behandeling dan na een conservatieve behandeling met standaard wondzorg. In deze studie werd een afname van 42.86 % van het exsudaat vastgesteld, met binnen deze groep een proportionele afname van het aantal ulceraties met purulent en bloederig exsudaat en een toename van exsudaat met een helder aspect. Deze algemene afname kan zowel kaderen binnen de verkleining van de wonden en bijgevolg een daling van de hoeveelheid geproduceerd exsudaat, als binnen een eventuele directe invloed van drukgolven op de mate van wondcontaminatie.

Door *Wang et al.* [14] kon een bacteriostatisch effect van zowel shockwave als zuurstoftherapie vastgesteld worden, zonder significante verschillen tussen beide groepen. Dit is totnogtoe de enige studie die lokale wondinfecties analyseert binnen het onderzoek naar shockwave therapie bij chronische ulceraties, na de bevestiging van het bactericide effect op onder andere *S. aureus* door *Von Eiff et al.* [51]. Een afname van de hoeveelheid ulceraties waarin bacteriële micro-organismen aanwezig waren, kon in deze studie echter niet gereproduceerd worden.

Daarentegen werd een toename van 50 % van het percentage gekoloniseerde ulceraties gezien na de shockwave behandeling. Omwille van het klein aantal patiënten van deze studie is het niet mogelijk de resultaten van *Wang et al.* te weerleggen en te concluderen dat shockwaves de aanwezigheid van bacteriën ter hoogte van ulceraties doen toenemen.

6.3 Levenskwaliteit en pijn

Naast de reeds besproken medische gevolgen leiden chronische ulceraties ook tot sociaal ongemak en een daling van de levenskwaliteit. De DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) is een gestandaardiseerde methode die ontwikkeld werd om het effect van huidaandoeningen op het dagelijks leven na te gaan. In het verleden werd in slechts één uitgevoerde studie van *Wang et al.* [1] het effect van shockwave therapie op de levenskwaliteit onderzocht. Hier werd een betere levenskwaliteit gezien van patiënten behandeld met shockwave therapie dan van de controlegroep behandeld met hyperbare zuurstof. In onze studie kon geen verschil in levenskwaliteit aangetoond worden tussen verschillende behandelingsmethoden, maar werd een gemiddelde afname van de DLQI-score (en dus een toename van de levenskwaliteit) gezien met vijf punten of 59.52 % na shockwave applicatie. Omdat bij 100 % van de patiënten een daling van de score te zien was gedurende het tijdsverloop van de studie, kunnen we ondanks de kleine onderzoekspopulatie concluderen dat shockwaves de levenskwaliteit van de behandelde patiënten positief beïnvloeden, zelfs indien de wonden niet volledig gereëpithelialiseerd zijn.

Eén van de oorzaken van een gedaalde levenskwaliteit bij patiënten met chronische ulceraties is de aanwezigheid van pijn. De intensiteit van de waargenomen pijnklachten kan eenvoudig weergegeven worden aan de hand van een VAS (*Visual Analogue Scale*). Slechts één reeds uitgevoerde studie over shockwave therapie bij chronische ulceraties bevatte de meting van een pijnscore. In ons onderzoek werd een gemiddelde afname van 1.3 punten of 38.10 % van de VAS-score gezien na de behandeling met shockwaves. Deze lagere pijnscore van alle behandelde patiënten stemt overeen met de bevindingen van *Simone et al.* [60], *Ohtori et al.* [61] en *Takahashi et al.* [62], die een degeneratie van epidermale zenuwvezels en een bijhorende daling van de pijn konden aantonen. De reïnnervatie die zij echter konden waarnemen na 21 dagen zou mogelijk een nieuwe toename van de VAS-score impliceren, maar deze kon niet vastgesteld worden in ons onderzoek. De daling van de score was blijvend tot zes weken na de eerste shockwave toediening, hoewel de evolutie van de score op langere termijn hier niet werd nagegaan.

In het onderzoek van *Saggini et al.* [2], meldden acht van de 30 patiënten een toename van de pijn tijdens de toediening van de therapie. Deze relatief hoge absolute aantallen werden niet verkregen in onze studie, waar slechts één patiënte een toename van de VAS-score aangaf.

Deze stijging is mogelijk niet te wijten aan het directe effect van de drukgolven aangezien elke andere vorm van manipulatie van het ulcus ook als pijnlijk ervaren werd door de patiënte. Een tweede deel van de onderzoeksvraag werd beantwoord en de gemiddelde afname van de VAS-score met 1.3 punten impliceert een belangrijk analgetisch effect van extracorporele shockwaves, dewelke bijdraagt aan een betere levenskwaliteit.

6.4 Shockwave therapie

Extracorporele shockwave therapie is een behandelingstechniek die gebruik maakt van enkelvoudige akoestische golven en vandaag niet enkel gebruikt wordt bij de behandeling van nefro- en galweglithiase, maar ook bij acute en chronische bot-, gewrichts- en weke weefsel letsels [9][21][67]. Omdat de bestaande behandelingsmethoden voor chronische ulceraties niet altijd effectief zijn, neemt de nood aan de ontwikkeling van nieuwe adjuvante therapieën toe [2].

Het ongecompliceerd gebruik van extracorporele drukgolven dat in nagenoeg elke publicatie beschreven wordt, waaronder deze van *Wang et al.* [1, 14] en *Saggini et al.* [2], wordt in onze studie bevestigd. Het toestel is ondanks zijn grote afmetingen eenvoudig te hanteren en voor het inbrengen van de gewenste instellingen is geen achtergrondkennis vereist. Het gewicht van de applicator en de hoeveelheid geluid kunnen zowel door de behandelende arts als door de patiënt als nadelig ervaren worden, maar hinderen verder de behandeling niet. De lichte vervorming van de kop als teken van slijtage na de behandeling van slechts tien patiënten duidt op een korte gebruiksperiode van dit onderdeel, dat bij langdurig gebruik op regelmatige basis zal vervangen dienen te worden.

Het is voornamelijk uit het onderzoek van *Wang et al.* dat de mogelijke onderliggende werkingsmechanismen van shockwaves aan het licht zijn gekomen. Zij stelden een up-regulatie van onder andere VEGF en PCNA vast in combinatie met een toegenomen celproliferatie en bloedflow ter hoogte van de wonde [14][31][43]. Bijkomend werden door *Kuo et al.* [25] een afname van het inflammatoir infiltraat na de toediening van shockwaves gezien.

Aangezien in ons onderzoek geen technieken, zoals huidbiopten met histologisch onderzoek of perfusiescans, gebruikt werden om de inwendige effecten van drukgolven na te gaan, kunnen geen uitspraken gedaan worden die deze hypothesen zouden kunnen ondersteunen of weerleggen.

De meest frequent opgetreden neveneffecten zoals beschreven door *Haake et al.* [66] waaronder pijn, zwelling en oppervlakkige hematomen werden in deze studie elk bij 10 % van de patiënten waargenomen. De enkele patiënten met een migraine aanval of syncope, opgetreden tijdens de toediening van shockwave therapie door *Haake et al.*, kunnen mede op basis van het hoge percentage probleemvrije patiënten als uitzonderingen worden beschouwd en bovendien dient de oorzakelijke rol van shockwaves hier in vraag gesteld te worden. Gezien het klein aantal patiënten dat nevenwerkingen ondervond van shockwaves, zowel in de eerder uitgevoerde onderzoeken als in deze studie (70 %), kan shockwave therapie beschouwd worden als een veilige behandelingsmethode die goed getolereerd wordt. Voorzichtigheid dient gehanteerd te worden bij de aanwezigheid van coagulopathieën of ritmestoornissen, waardoor deze als belangrijke exclusiecriteria beschouwd dienen te worden.

6.5 Onderzoekskarakteristieken

Deze unicentrische en interventionele pilootstudie omvat verschillende beperkingen, zowel met betrekking tot het studie ontwerp en de uitvoering van het onderzoek, als tot de verwerking van de resultaten. Voornamelijk het klein aantal patiënten en de daarmee gepaard gaande lage statistische relevantie is een belangrijke limitatie van dit onderzoek, waardoor extrapolatie van de gegevens naar grotere patiëntenpopulaties niet mogelijk is. Een laatste patiëntencontact ter opvolging werd maximaal zes weken na de aanvang van de therapie voorzien, waardoor het niet mogelijk is conclusies te trekken met betrekking tot de lange termijn effecten van extracorporele shockwave therapie. Tevens werd geen controlegroep voorzien (geen vergelijking met placebo of een andere behandelingsmethode mogelijk) en bestond de onderzoeksgroep uit een heterogeen samengestelde patiëntenpopulatie. Tijdens de toediening van de drukgolven werd een reeds bestaand protocol gehanteerd, waarbij het energieniveau, het aantal shocks en het behandelingsinterval bepaald werden door de onderliggende wondetiologie, waardoor elke wonde met andere instellingen behandeld werd.

Daarnaast werd geen objectieve meetmethode gebruikt ter bepaling van de wondoppervlakten en gebeurde de foto-documentatie zonder gespecialiseerde programma's. Tot slot werd geen gebruik gemaakt van methoden om de lokale weefselstatus na te gaan (zoals huidbiopten of perfusiescans), waardoor geen informatie over de in vivo effecten van shockwaves verkregen kon worden.

6.6 Toekomstperspectieven

Een voldoende grote afname van de wondoppervlakte na de toediening van shockwave therapie brengt belangrijke financiële gevolgen met zich mee, zowel voor de patiënt als voor de gezondheidszorg. Kleinere wonden doen de frequentie van de nodige wondzorg momenten afnemen en zullen tevens het nodige verbandmateriaal doen verminderen, met een beduidende afname van de wekelijkse kosten voor de patiënt tot gevolg. Indien de wonden sneller helen of afnemen in grootte, moeten minder artsen, verpleegkundigen en paramedisch personeel ter beschikking gesteld worden bij de multidisciplinaire aanpak van patiënten met chronische ulceraties en kan een daling van het aantal werkuren bekomen worden. Om te bepalen hoe groot deze financiële voordelen zijn, zijn toekomstige studies nodig waarin de patiënten over een voldoende lange periode opgevolgd worden en waar de kosten van eventuele consultaties, thuiszorg, nodigeverbanden en ander materiaal vergeleken worden voor en na behandeling met shockwaves.

Zowel de reeds bestaande literatuur over het gebruik van extracorporele shockwave therapie bij de behandeling van chronische ulceraties als de nieuwe resultaten van dit onderzoek benadrukken de noodzaak van toekomstige studies binnen dit onderzoeksdomein. Optimaal onderbouwde studies met een grote en homogene patiëntenpopulatie, een overeenkomstige controlegroep (bijvoorbeeld met een placebo- of standaardbehandeling, aan de hand van patiënten met bilaterale ulcera of via de behandeling van halve omvangrijke ulcera), een lange termijn follow-up en gestandaardiseerde meetmethoden, zijn nodig om de significantie van het effect van shockwave therapie bij chronische wonden te kunnen aantonen. Op deze manier zal het in de toekomst mogelijk zijn de tot op heden nog onbestaande gestandaardiseerde protocollen van shockwave therapie op te stellen (met eenduidigheid over de hoeveelheid shockwaves, energieniveaus, behandelingsintervallen, ...) en zal meer duidelijkheid ontstaan over de specifieke onderliggende werkingsmechanismen van drukgolven.

7. BESLUIT

Extracorporele shockwave therapie blijkt een efficiënte, eenvoudige, niet-invasieve en veilige behandelingsmethode te zijn voor chronische ulceraties die er niet in slagen het helingsproces correct en binnen een beperkte tijdspanne te doorlopen met behulp van de hedendaags beschikbare standaardtherapieën. Met een afname van de grootte en diepte van de wonden en een verbetering van de levenskwaliteit en pijnsensatie van de patiënten, kan deze behandeling belangrijke voordelige gevolgen hebben zowel op medisch, financieel als op sociaal vlak indien deze in de toekomst herhaaldelijk geïntroduceerd wordt in de aanpak van niet-helende wonden.

SAMENVATTING

Niet-helende wonden zijn wereldwijd een omvangrijk probleem geworden met belangrijke medische, sociale en financiële gevolgen. Door een toename van de gemiddelde bevolkingsleeftijd en een stijging van het aantal patiënten met chronische aandoeningen zoals diabetes mellitus en vaatlijden, neemt het aantal chronische ulceraties tot op heden toe. Omdat deze wonden vaak niet helen met de beschikbare standaardtherapieën, blijft de genezing van chronische ulceraties een complexe entiteit en is recent veel onderzoek gevoerd naar mogelijke adjuvante behandelingsmogelijkheden.

Hoewel de precieze onderliggende werkingsmechanismen nog niet volledig gekend zijn, worden extracorporele shockwaves, lokale akoestische drukgolven, vandaag niet alleen gebruikt bij de behandeling van nefro- en galweglithiase, maar ook bij bot-, gewrichts- en weke delen letsels. Recente studies hebben bijkomende positieve effecten op de genezing van chronische ulceraties aangetoond en de rol van up-regulatie van angiogene groeifactoren en reductie van de inflammatie aan het licht gebracht.

De studie die werd uitgevoerd binnen het kader van deze masterproef werd opgezet om na te gaan of de gunstige resultaten uit de eerder uitgevoerde onderzoeken gereproduceerd konden worden bij een patiëntenpopulatie van de dienst Dermatologie van het Universitair Ziekenhuis Brussel. Hiervoor werd een interventionele pilootstudie opgestart met tien patiënten waarbij sinds minstens vier maanden een chronische ulceratie aanwezig was. Indien voldaan werd aan de inclusiecriteria werd standaard wondzorg toegediend in combinatie met shockwave therapie aan de hand van een C-wave+ toestel (ORTHO-MEDICO): 500 tot 1000 pulsen per cm² met een energieniveau van E2 tot E4, één tot twee keer per week gedurende vier behandelingen. Bij elk patiëntencontact werden de wondkarakteristieken opgelijst en vastgelegd aan de hand van foto's, werd de pijnsensatie nagegaan aan de hand van een VAS-score (*Visual Analogue Scale*), werd eenmalig een bloedafname uitgevoerd en werden voor de start en na het beëindigen van de therapie een wond uitstrijk en DLQI vragenlijst (*Dermatology Life Quality Index*) afgenomen.

De patiëntenpopulatie had een gemiddelde leeftijd van 74.9 (\pm 11.8) jaar en bestond voor 30 % uit patiënten gediagnosticeerd met diabetes mellitus type 2. Risicofactoren voor een slechte wondgenezing zoals tabagisme, hyperglycemie en hypoalbuminemie waren in respectievelijk 30 %, 50 % en 40 % aanwezig.

De ulceraties waren in de helft van de gevallen van veneuze oorsprong, hadden in 10 % een arteriële oorzaak, waren bij 30 % gerelateerd aan de aanwezigheid van diabetes mellitus en hadden in 10 % een traumatische etiologie. De wonden waren gemiddeld 35.7 (\pm 51.9) maanden aanwezig en bevonden zich allemaal ter hoogte van de onderste ledematen.

Na de toediening van vier sessies shockwave therapie waren de ulceraties gemiddeld 70.55 % kleiner, 60 % minder diep en 367 % meer gereëpithelialiseerd. Een afname van 42.86 % van de hoeveelheid wondexsudaat werd vastgesteld, ondanks een toename van 50 % van het aantal bacterieel gekoloniseerde ulceraties. De levenskwaliteit verbeterde gedurende het tijdsverloop van de studie met een gemiddelde toename van 59.52 % (of 5 punten van de DLQI-score) en de aanwezigheid van pijn nam af met gemiddeld 38.10 % (of 1.3 punten van de VAS-score). Bij drie van de tien patiënten traden weinig uitgesproken neveneffecten op zoals lichte pijn, oedeem en oppervlakkige hematomen, elk bij 10 % van de onderzoekspopulatie.

Ondanks de beperkingen van deze studie, zoals de kleine studiepoulatie, het ontbreken van een controlegroep, de korte termijn opvolging en de afwezigheid van objectieve meetmethoden, kan een positief effect van extracorporele shockwave therapie gezien worden op de heling en op de levenskwaliteit van patiënten met chronische ulceraties. Een behandeling met drukgolven blijkt een efficiënte, niet-invasieve, veilige en goed getolereerde techniek te zijn die in de toekomst belangrijke gunstige gevolgen zou kunnen hebben op de nood tot heelkundige interventies en op de financiële belasting van de patiënt en de maatschappij.

Toekomstige studies zijn nodig om gestandaardiseerde protocollen op te stellen voor de toediening van shockwaves bij chronische wonden en om de precieze onderliggende mechanismen, die tot op de dag van vandaag nog onvoldoende gekend zijn, te onderzoeken.

ABSTRACT

Background: Chronic ulcerations are a major healthcare problem with extensive medical, financial and social consequences. Despite the broad availability of wound care possibilities, long existing wounds mostly don't succeed to heal with standard therapies and their management remains a complex entity. Although the exact underlying mechanisms are not yet fully understood, recent studies have proven the effectiveness of extracorporeal shockwave therapy in the treatment of chronic ulcers. The purpose of this study was to evaluate the effects of shockwave therapy on wound healing and quality of life in patients with chronic ulcerations and to investigate the safety profile.

Methods: Ten patients with chronic ulcerations of different etiologies were prospectively enrolled into the clinical trial between December 2014 and March 2015. Treatment consisted of standard wound care together with extracorporeal shockwave therapy (C-wave +, ORTHO-MEDICO) at 500 - 1000 impulses/cm² at energy level E2-4, once or twice a week during four treatments, according to the wound size and etiology. The evaluation included clinical assessment of the ulcer status with photo documentation, bacteriological and hematological examination, a *Dermatology Life Quality Index* questionnaire and a *Visual Analogue Scale*.

Results: The results showed a mean decrease of wound area of 70.55 % and wound depth of 60 % six weeks after the first treatment session. Although wounds had 42.86 % less exudate, an increase of 50 % of bacterial colonization was seen. The quality of life after treatment improved with 59.52 % and a decreased pain sensation was shown by a lower VAS-score of 38.10 %. Three patients had side effects consisting of mild pain, oedema and superficial hematoma.

Conclusions: Extracorporeal shockwave therapy appears to be an effective, safe and well tolerated method in the treatment of chronic ulcers. Further research is necessary to detect the underlying mechanisms, to evaluate the optimal dose and time intervals and to create standardized protocols for the management of chronic wounds.

Key words: chronic wounds, lower extremities ulcers, extracorporeal shockwave therapy, wound healing, quality of life

REFERENTIES

1. Wang CJ, Wu CT, Yang YJ, Liu RT, Kuo YR. Long-term outcomes of extracorporeal shockwave therapy for chronic foot ulcers. *Journal of Surgical Research* 2014, 189: 366-372.
2. Saggini R, Figus A, Troccola A, Cocco V, Saggini A, Scuderi N. Extracorporeal shock wave therapy for management of chronic ulcers in the lower extremities. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2008, 34 (8): 1261-1271.
3. Mekkes JR, Loots MA, Van Der Wal Ac, Bos JD. Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *British Journal of Dermatology* 2003, 148: 388-401.
4. Gryson L. Prevalentie van wonden in Europa en België. Kennis- en expertisecentrum klinische wondzorg HUBrussel 2011. Beschikbaar via: <http://www.hubrussel.net/wound-ex-site>, geraadpleegd op 10/01/2015.
5. CNC Wondzorgvereniging. Moeilijk te helen wonden. Beschikbaar via: http://www.wondzorg.be/Teksten/ALG_2006_Moeilijk_te_helen_wonden.pdf, geraadpleegd op 10/01/2015.
6. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. Derde editie. China: Elsevier; 2012.
7. Brancato JC, Stack AM. Minor wound preparation and irrigation. *Up To Date* 2014.
8. Neumann M, Cornu-Thénard A, Jünger M, Mosti G, Munte K, Partsch H, et al. Evidence based (S3) guidelines for diagnostics and treatment of venous leg ulcers. Versie 4.0. *European Dermatologic Forum* 2014.
9. Moretti B, Notarnicola A, Maggio G, Moretti L, Pascone M, Tafuri S et al. The management of neuropathic ulcers on the foot in diabetes by shock wave therapy. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009, 10: 54-61.
10. Gerdesmeyer L, Von Eiff C, Horn C, Henne M, Roessner M, Diehl P, et al. Antibacterial effects of extracorporeal shock waves. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2005, 1: 115-119.
11. Van Acker K, Vandeleene B, Vermassen F, Leemrijse T. *Diabetes voet management in gespecialiseerde centra*. Eerste editie. Antwerpen: Albe De Coker; 2008.
12. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot, based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2008, 24: 181-187.
13. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic ulcers. *Lancet* 2005, 366: 1725-1735.
14. Wang CJ, Kuo YR, Wu RW, Liu RT, Hsu CS, Wang FS, Yang KD. Extracorporeal shockwave treatment for chronic diabetic foot ulcers. *Journal of Surgical Research* 2009, 152: 96-103.
15. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2012, 28: 119-141.

16. Jeffcoate W, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *The Lancet* 2003, 361: 1545-1551.
17. Weintrob AC, Sexton DJ, Calderwood SB. Clinical manifestations, diagnosis and management of diabetic infections of the lower extremities. *Up To Date* 2014.
18. McCulloch DK, Nathan DM. Evaluation of the diabetic foot. *Up To Date* 2014.
19. Berlowitz D, Sanfey H, Schmader KE. Clinical staging and management of pressure ulcers. *Up To Date* 2014.
20. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomized controlled trial. *European Journal of Endovascular Surgery* 2003, 25: 513-518.
21. Antonic V, Mittermayr R, Schaden W, Stojadinovic A. Evidence supporting extracorporeal shockwave therapy for acute and chronic soft tissue wounds. *Wounds* 2011, 23: 204-215.
22. Schaden W, Thele R, Kölbl C, Pusch M, Nissan A, Attinger CE, et al. Shock wave therapy for acute and chronic soft tissue wounds: a feasibility study. *Journal of Surgical Research* 2007, 143: 1-12.
23. Armstrong DG, Meyr AJ, Sanfey H, Eidt JF, Mills JL. Wound healing and risk factors for non-healing. *Up To Date* 2014.
24. Schreml S, Szeimies M, Prantl L, Karrer S, Landthaler M, Babilas P. Oxygen in acute and chronic wound healing. *British Journal of Dermatology* 2010, 163 :257–268.
25. Kuo RJ, Wang CT, Wang FS, Chiang YC, Wang CJ. Extracorporeal shock-wave therapy enhanced wound healing via increasing topical blood perfusion and tissue regeneration in a rat model of STZ-induced diabetes. *Wound Repair and Regeneration* 2009, 17: 522-530.
26. Werdin F, Tennenhaus M, Schaller HE, Rennekampff HO. Evidence-based management strategies for treatment of chronic wounds. *Eplasty* 2009, 9: 169-179.
27. Armstrong DG, Meyr A, Sanfey H, Eidt JF, Mills JL, Billings JA. Basic principles of wound management. *Up To Date* 2014.
28. Wu SW, Driver VR, Wrobel JS, Armstrong DG. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. *Vascular Health and Risk Management* 2007, 3: 65-76.
29. Mason J, O’Keeffe C, Hutchinson A, Mcintosh A, Young R, Booth A. A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1999, 16: 889-909.
30. Mechem CC, Manaker S, Traub SJ. Hyperbaric oxygen therapy. *Up To Date* 2014.
31. Wang CJ, Wu RW, Yang YJ. Treatment of diabetic foot ulcers: a comparative study of extracorporeal shockwave therapy and hyperbaric oxygen therapy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011, 92: 187-193.
32. Wang CJ, Schwaitzber S, Berliner E, Zarin DA, Lau J. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. *Archives of Surgery* 2003, 138: 272-279.
33. Gestring M, Sanfey H. Negative pressure wound therapy. *Up To Date* 2014.

34. Horobin AJ, Shakesheff KM, Woodrom S, Robinson C, Pritchard DI. Maggots and wound healing: an investigation of the effects of secretions from *Lucilla sericata* larvae upon interactions between human dermal fibroblasts and extracellular matrix components. *British Journal of Dermatology* 2003, 148: 923-933.
35. McCulloch DK, de Asla RJ, Eidt JF, Mills JL, Nathan DM. Management of diabetic foot lesions. *Up To Date* 2014.
36. Serizawa F, Ito K, Matsubara M, Sato A, Shimokawa H, Satomi S. Extracorporeal shock wave therapy induces therapeutic lymphangiogenesis in a rat model of secondary lymphoedema. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2011, 42: 254-260.
37. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – A simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology* 1994, 19: 210-216.
38. Carlsson AM. Assessment of chronic pain: I. Aspects of the reliability and validity of the Visual Analogue Scale. *Pain* 1983; 16: 87-101.
39. Stockl K, Vanderplas A, Tafesse E, Chang E. Costs of lower-extremity ulcers among patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27: 2129-2134.
40. International Society for Medical Shockwave Treatment (ISMST) 2008. History, principles and indications of shockwave treatment. Beschikbaar via: <http://www.ismst.com/start.htm>, geraadpleegd op 11/01/2015.
41. Nishida T, Shimokawa H, Oj K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation* 2004, 110: 3055-3061.
42. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet* 1980, 2: 1265-1268.
43. Wang CJ, Ko JY, Kuo YR, Yang YJ. Molecular changes in diabetic foot ulcers. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011, 94: 105-110.
44. Meirer R, Kamelger FS, Piza-Katze H. Shock wave therapy: an innovative treatment method for partial thickness burns. *Burns* 2005, 31: 921-922.
45. Arno A, Garcia O, Herna I, Sancho J, Acosta A, Barret JP. Extracorporeal shock waves, a new non-surgical method to treat severe burns. *Burns* 2010, 36: 844-849.
46. Kuo YR, Wu WS, Hsieh YL, Wang FS, Wang CT, Chiang YC, Wang CJ. Extracorporeal shock wave enhanced skin flap tissue survival via increase of topical blood perfusion and associated with suppression of tissue pro-inflammation. *Journal of Surgical Research* 2007, 143: 385-392.
47. Meirer R, Kamelger FS, Huemer GM, Wanner S, Piza-Katze H. Extracorporeal shock wave may enhance skin flap survival in an animal model. *British Journal of Plastic Surgery* 2005, 58: 53-57.
48. Meirer R, Brunner A, Deibl M, Oehlbauer M, Piza-Katze H, Kamelger FS. Shock wave therapy reduces necrotic flap zones and induces VEGF expression in animal epigastric skin flap model. *Journal of Reconstructive Microsurgery* 2007, 23: 231-236.

49. Kuo YR, Wang CT, Wang FS, Yang KD, Chiang YC, Wang CJ. Extracorporeal shock wave treatment modulates skin fibroblast recruitment and leukocyte infiltration for enhancing extended skin-flap survival. *Wound Repair and Regeneration* 2009, 17: 80-87.
50. Meirer R, Huemer GM, Oehlbauer M, Wanner S, Piza-Katzer H, Kamelger FS. Comparison of the effectiveness of gene therapy with vascular endothelial growth factor or shock wave therapy to reduce ischaemic necrosis in an epigastric skin flap model in rats. *Journal of Plastic, Reconstructive and Anesthetic Surgery* 2007, 60: 266-271.
51. Von Eiff C, Overbeck J, Haupt G, Herrmann M, Winckler S, Richter KD, et al. Bactericidal effect of extracorporeal shock waves on *Staphylococcus aureus*. *Journal of Medical Microbiology* 2000, 49: 709-712.
52. Wang L, Qin L, Hong-bin L, Wing-hoi C, Yang H, Wan-nar W, et al. Extracorporeal shock wave therapy in treatment of delayed bone-tendon healing. *American Journal of Sports Medicine* 2008, 36: 340-348.
53. Qin L, Wang L, Wan-nar M, Wan C, Wang G, Zhang G, et al. Osteogenesis induced by extracorporeal shockwave in treatment of delayed osteotendinous junction healing. *Journal of Orthopaedic Research* 2010, 28: 70-76.
54. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Hsu CC, Huang CC, et al. Shock wave induces neovascularization at the tendon-bone junction: a study in rabbits. *Journal of Orthopaedic Research* 2003, 21: 984-989.
55. Wang CJ. An overview of shock wave therapy in musculoskeletal disorders. *Chang Gung Medical Journal* 2003, 26: 220-232.
56. Wang FS, Yang KD, Chen RF, Wang CJ, Sheen-Chen SM. Extracorporeal shockwave promotes growth and differentiation of bone marrow stromal cells towards osteoprogenitors associated with induction of TGF-1 and VEGF induction. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2002, 84: 457-461.
57. Wang CJ, Yang KD, Wang FS, Chen HH, Wang JW. Shock wave therapy for calcific tendinitis of the shoulder: a prospective clinical study with two-year follow-up. *American Journal of Sports Medicine* 2003, 31: 425-430.
58. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Ko JY. Long-term results of shockwave treatment for plantar fasciitis. *American Journal of Sports Medicine* 2006, 34: 592-596.
59. Rompe JD, Hopf C, Kullmer K, Heine J, Burger R. Analgesic effect of extracorporeal shock-wave therapy on chronic tennis elbow. *Journal of Bone and Joint Surgery* 1996, 78: 233-237.
60. Simone DA, Nolano M, Johnson T, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR. Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: correlation with sensory function. *Journal of Neuroscience* 1998, 18: 8947-8959.
61. Ohtori S, Inoue G, Mannoji C, Saisu T, Takahashi K, Mitsuhashi S, et al. Shock wave application to rat skin induces denervation and reinnervation of sensory nerve fibers. *Neuroscience Letters* 2001, 315: 57-60.
62. Takahashi N, Ohtori S, Saisu T, Moriya H, Wada Y. Second application of low-energy shock waves has a cumulative effect on free nerve endings. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2006, 443: 315-319.
63. Maier M, Averbeck B, Milz S, Refior HJ, Schmitz C. Substance P and prostaglandin E2 release after shock wave application to the rabbit femur. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2003, 406: 237-245.

64. Kubo M, Li TS, Kamota T, Ohshima M, Shirasawa B, Hamano K. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates secondary lymphoedema by promoting lymphangiogenesis. *Journal of Vascular Surgery* 2010, 52: 429-434.
65. Uwatoku T, Ito K, Abe K, Oj K, Hizume T, Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. *Coronary Artery Disease* 2007, 18: 397-404.
66. Haake M, Böddeker IR, Decker T, Buch M, Vogel M, Labek G. Side-effects of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in the treatment of tennis elbow. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 2002, 122: 222-228.
67. Sauerbruch T, Delius M, Paumgartner G, Holl J, Wess O, Weber W, et al . Fragmentation of gallstones by extracorporeal shock waves. *New England Journal of Medicine* 1986, 314: 818-822.
68. Wehrmann T, Kater W, Marlinghaus EH, Peters J, Caspary WF. Shock wave treatment of salivary duct stones: substantial progress with a minilithotripter. *Clinical Investigations* 1994, 72: 604-608.

Afbeeldingen

Afbeelding 1: Mechanismen van ulceratie vorming bij diabetes mellitus	14
Afbeelding 2: Frequente lokalisaties van ulceraties door druk.....	15
Afbeelding 3: Types wondgenezing	17
Afbeelding 4: Tijdslijn wondheling	18
Afbeelding 5: Principe van negatieve druk therapie.....	23
Afbeelding 6: Karakteristieken van een drukgolf.....	30
Afbeelding 7: Immunohistochemische kleuring van diabetes ulcera behandeld met shockwave en zuurstoftherapie	32
Afbeelding 8: Histomorfologische kenmerken van diabetes ulcera behandeld met shockwave en zuurstoftherapie	32
Afbeelding 9: Perfusie Doppler scan van diabetes ulcera behandeld met shockwave therapie en zuurstoftherapie	33
Afbeelding 10: Relatie tussen bacteriële groei (CFU %= <i>Colony-Forming Unit</i> %) en aantal impulsen	35
Afbeelding 11: Relatie tussen bacteriële groei (CFU= <i>Colony-Forming Unit</i>) en energie flux dichtheid (mJ/mm ²)	35
Afbeelding 12: Epidermale innervatie gevisualiseerd met PGP9.5.....	36
Afbeelding 13: C-wave+ toestel: generator en applicator	43
Afbeelding 14: Applicatie van steriele gel op het te behandelen wondoppervlak.....	43
Afbeelding 15: Toegestane posities van de C-wave+ applicator tijdens de procedure	44
Afbeelding 16: Gebruik van lokale extracorporele shockwave therapie met een C-wave+ toestel.....	44
Afbeelding 17: Te volgen patroon met de C-wave+ applicator tijdens de procedure	44
Afbeelding 18: Toediening van de standaard wondzorg na shockwave therapie	44
Afbeelding 19: Opbouw van de patiëntenpopulatie	46
Afbeelding 20: Verdeling van de wond etiologie.....	48
Afbeelding 21: Verdeling van de wond lokalisatie.....	48
Afbeelding 22: Evolutie van de wondgrootte bij elk bezoek van patiënt 1 tot en met 10	50
Afbeelding 23: Evolutie van de wonddiepte bij elk bezoek van patiënt 1 tot en met 10	51
Afbeelding 24: Evolutie van de hoeveelheid reëpithelialisatie bij elk bezoek van patiënt 1 tot en met 10.....	52
Afbeelding 25: Evolutie van de gemiddelde hoeveelheid wondexsudaat bij bezoek 1 en 5 met zijn samenstelling	53
Afbeelding 26: Patiënt 1: veneuze ulceratie ter hoogte van de linker malleolus medialis.....	53
Afbeelding 27: Patiënt 2: traumatische ulceratie ter hoogte van de rechter malleolus medialis	54
Afbeelding 28: Patiënt 3: veneuze ulceratie ter hoogte van de rechter malleolus medialis	54
Afbeelding 29: Patiënt 4: neuropathische ulceratie ter hoogte van de rechter voetzool	54
Afbeelding 30: Patiënt 5: neuropathische ulceratie ter hoogte van de rechter laterale voet.....	55
Afbeelding 31: Patiënt 6: arteriële ulceratie ter hoogte van de mediale zijde van het rechter onderste lidmaat.....	55
Afbeelding 32: Patiënt 7 : veneuze ulceratie ter hoogte van de linker malleolus medialis.....	55

Afbeelding 33: Patiënt 8: veneuze ulceratie ter hoogte van de rechter malleolus medialis	56
Afbeelding 34: Patiënt 9: neuropathische ulceratie ter hoogte van de mediale zijde van de rechter voet	56
Afbeelding 35: Patiënt 10: veneuze ulceratie ter hoogte van de mediale zijde van het linker onderste lidmaat	56
Afbeelding 36: Evolutie van de levenskwaliteit patiënt 1 tot en met 10 bij bezoek 1 en 5	58
Afbeelding 37: Evolutie van de pijn van patiënt 1 tot en met 10 bij bezoek 1 en 5	58
Afbeelding 38: Verdeling van de neveneffecten van extracorporele shockwave therapie	59

Tabellen

Tabel 1: Karakteristieken van veneuze, arteriële en diabetes ulceraties	9
Tabel 2: Types wonddressings	21
Tabel 3: Indicaties van extracorporele shockwave therapie volgens de ISMST	39
Tabel 4: Demografische karakteristieken van de patiëntenpopulatie	47
Tabel 5: Karakteristieken van de wonden, levenskwaliteit en pijnsensatie voor en na shockwave therapie	49

I. Oorzaken van ulceraties [3]

Veneuze insufficiëntie

Veneuze klep insufficiëntie
Insufficiënte venae comitantes
Congenitale hypoplasie – aplasie veneuze kleppen
Zwakke veneuze wand (collageen stoornissen)
Arterioveneuze anastomose – angiodyplasie
Compressie – obstructie venen (tumoren, vergrote lymfeklieren,...)
Ulcererende tromboflebitis – geruptureerde varices
Immobiliteit (parese, paralyse, malformaties, heelkunde,...)

Arteriële occlusie

Perifeer arterieel vaatlijden (arteriosclerosis)
Arteriële trombose – macrotromboëmbolie – microtromboëmbolie
Loslating plaques uit aorta – aneurysma – atrium
Tromboangiitis obliterans
Arterioveneuze anastomose
Trauma – ruptuur – infectie – vasculaire heelkunde
Fibromusculaire dysplasie

Microcirculatoire aandoeningen

Raynaud fenomeen – sclerodermie
Arteriële hypertensie (Martorell ulcus)
Toegenomen bloed viscositeit (verhoogd fibrinogeen, paraneoplastisch, paraproteïnemie, leukemie,...)
Bloed transfusie reactie

Fysische of chemische schade

Druk (decubitus), druk door schoenen – gips – orthopedisch materiaal – compressie verbanden
Trauma – brandwonden – vriesletsels
Radiatie – elektriciteit
Chemische corrosieve agentia – sclerotherapie
Artificieel (automutilatie)

Infecties

Erysipelas (bullosa), ectyma, necrotiserende fasciitis, gas gangreen, ectyma gangrenosum, septische embolisatie, bacteriële endocarditis, difterie
Osteomyelitis
Complicaties door secundaire wond infectie
HSV, CMV, tertiaire syfilis
Ulcererende cutane tuberculose, lupus vulgaris, atypische microbacteria infectie, tularemie, leishmaniasis, amoebiasis, histoplasmosis, sporotrichosis, granuloma trichophyticum

Neuropathische aandoeningen

Diabetes mellitus
Lepra
Alcoholische neuropathie
Tabes dorsalis
Syringomyelie
Spina bifida
Pareses – paraplegie
Multiple sclerosis
Poliomyelitis

Stollingsstoornissen

Factor V Leiden
Lupus anticoagulans
Antifosfolipiden syndroom
Antitrombine III deficiëntie
Proteïne S deficiëntie
Proteïne C deficiëntie
Purpura fulminans
Grote hematomen
Diffuse intravasculaire coagulatie

Metabole aandoeningen

Diabetes mellitus
Necrobiosis lipoidica
Porfyria cutanea tarda
Jicht
Calcinosis cutis
Homocysteïnurie
Hyperoxalurie

Maligniteiten

Basaal cel carcinoom
Squameus cel carcinoom
Maligne melanoom
Metastasen
Epithelioom
Lymfoom
Leukemie
Cutaan T- en B-cel lymfoom
Hodgkin ziekte
Sarcoom
Rabdomyosarcoom
Hemangiosarcoom
Kaposi sarcoom

Ulcererende huid aandoeningen

Pyoderma gangrenosum
Pemfigoid e.a. bulleuze ziekten
Panniculitis
Periarteritis nodosa
Erythema induratum
Erythema exudativum multiforme
Sarcoidose
Ziekte van Behçet
Lupus erythematosus
Sclerodermie
Lichen planus
Aktinische keratose
Insectenbeet
Haemangioma

Medicatie

Corticosteroiden, BCG vaccin, halogenen,
methotrexaat, GCSF, hydroxyureum

Vasculitis

Leucocytoclastische vasculitis, microscopische
polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-
Strauss, Henoch-Schönlein purpura, livedo
reticularis, poluarteritis nodosa, Kawasaki, reuscel
arteritis





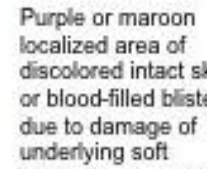
Hematologische aandoeningen

Sikkelcel anemie, thalassemie, erfelijke sferocytose,
glucose-6-fosfaat-dehydrogenase deficiëntie,
essentiële trombocytemie, trombotische
trombocytopenie purpura, granulocytopenie,
polycythemie, leukemie, Waldenström ziekte,
myeloom, dysproteïnemie

II. CEAP classificatie van veneuze ulceraties [8]

C-Clinical Class	Characteristics [†]	
0	No clinical findings or symptoms	E-Etiology **
1	Telangiectasia or reticular veins	C Congenital
2	Varicose veins	S Secondary
3	Oedema, only due to a venous etiology	P Primary
4	(a) Pigmentation and/or eczema (b) Lipodermatosclerosis, <i>atrophie blanche</i>	A-Anatomy **
5	Prior ulceration, now healed	S Superficial
6	Active ulceration	P Perforator
A,S	Subscript: Asymptomatic, Symptomatic	D Deep
Date	Date of investigation	P-Pathophysiology **
Level	Level of investigation (I, II, III)	R Reflux
		O Obstruction
		R-O Both
		N** No evident disease**

III. NPUAP classificatie van decubitus ulceraties [19]

Stage: I	Stage: II	Stage: III	Stage: IV	Suspected Deep Tissue Injury ^a
				
Intact skin with non-blanchable redness of a localized area usually over a bony prominence. Darkly pigmented skin may not have visible blanching; its color may differ from the surrounding area.	Partial thickness loss of dermis presenting as a shallow open ulcer with a red pink wound bed, without slough. May also present as an intact or open/ruptured serum-filled blister.	Full thickness tissue loss. Subcutaneous fat may be visible but bone, tendon or muscle are not exposed. Slough may be present but does not obscure the depth of tissue loss. May include undermining and tunneling.	Full thickness tissue loss with exposed tendon or muscle. Slough or eschar may be present on some parts of the wound bed. Often includes undermining and tunneling.	Purple or maroon localized area of discolored intact skin or blood-filled blister due to damage of underlying soft tissue from pressure and/or shear. The area may be preceded by tissue that is painful, firm, shiny, boggy, warmer or cooler as compared to adjacent tissue.
				Unstageable^a Full thickness tissue loss in which the base of the ulcer is covered by (yellow, tan, gray, green or brown) and/or eschar (tan, brown or black) in the wound bed.

^a Not pictured.
NPUAP copyright, photos used with permission

IV. Wagner classificatie van diabetes ulceraties [29]

Grade	Description
0	Pre-ulcerative lesion, healed ulcers, presence of bony deformity
1	Superficial ulcer without subcutaneous tissue involvement
2	Penetration through the subcutaneous tissue (may expose bone, tendon, ligament or joint capsule)
3	Osteitis, abscess or osteomyelitis
4	Gangrene of the forefoot
5	Gangrene of the entire foot

V. PEDIS classificatie van diabetes ulceraties [11]

PERFUSION

Grade 1	No symptoms or signs of peripheral arterial disease
Grade 2	Symptoms of peripheral arterial disease
Grade 3	Critical limb ischemia

EXTENT

Wound size (cm²) after debridement

DEPTH

Grade 1	Superficial ulceration
Grade 2	Deep ulceration (muscle, tendon, fascia)
Grade 3	Bone involvement

INFECTION

Grade 1	No symptoms or signs of infection
Grade 2	Skin and subcutaneous tissue infection
Grade 3	Infection deeper than skin and subcutaneous tissue
Grade 4	Systemic symptoms of infection

SENSATION

Grade 1	No loss of sensation
Grade 2	Loss of sensation

VI. Dermatology Life Quality Index [37]

KWALITEIT VAN LEVEN VRAGENLIJST: DERMATOLOGIE*

Het doel van deze vragenlijst is om te bepalen in hoeverre uw huidprobleem uw leven **GEDURENDE DE AFGELOPEN 7 DAGEN** heeft beïnvloed. Eén hokje per vraag aankruisen a.u.b.

- | | | |
|--|--|--|
| 1. Hoe jeukerig, pijnlijk of branderig is uw huid geweest, gedurende de afgelopen 7 dagen? | Heel erg <input type="checkbox"/> | |
| | Nogal <input type="checkbox"/> | |
| | Een beetje <input type="checkbox"/> | |
| | Helemaal niet <input type="checkbox"/> | |
| 2. In welke mate heeft u zich vanwege uw huid opgelaten of ongemakkelijk gevoeld, gedurende de afgelopen 7 dagen? | Heel erg <input type="checkbox"/> | |
| | Nogal <input type="checkbox"/> | |
| | Een beetje <input type="checkbox"/> | |
| | Helemaal niet <input type="checkbox"/> | |
| 3. In welke mate heeft uw huid u gehinderd bij het winkelen of het werken in uw huis of tuin , gedurende de afgelopen 7 dagen? | Heel erg <input type="checkbox"/> | |
| | Nogal <input type="checkbox"/> | |
| | Een beetje <input type="checkbox"/> | |
| | Helemaal niet <input type="checkbox"/> | Niet van toepassing <input type="checkbox"/> |
| 4. In welke mate heeft uw huid invloed gehad op de kleren die u droeg, gedurende de afgelopen 7 dagen? | Heel erg <input type="checkbox"/> | |
| | Nogal <input type="checkbox"/> | |
| | Een beetje <input type="checkbox"/> | |
| | Helemaal niet <input type="checkbox"/> | Niet van toepassing <input type="checkbox"/> |
| 5. In welke mate heeft uw huid een nadelige invloed gehad op uw sociale activiteiten of vrijtijdsbesteding , gedurende de afgelopen 7 dagen? | Heel erg <input type="checkbox"/> | |
| | Nogal <input type="checkbox"/> | |
| | Een beetje <input type="checkbox"/> | |
| | Helemaal niet <input type="checkbox"/> | Niet van toepassing <input type="checkbox"/> |
| 6. In welke mate heeft uw huid het u bemoeilijkt om te sporten , gedurende de afgelopen 7 dagen? | Heel erg <input type="checkbox"/> | |
| | Nogal <input type="checkbox"/> | |
| | Een beetje <input type="checkbox"/> | |
| | Helemaal niet <input type="checkbox"/> | Niet van toepassing <input type="checkbox"/> |
| 7. Heeft uw huid u ervan weerhouden om te werken of te studeren , gedurende de afgelopen 7 dagen? | Ja <input type="checkbox"/> | |
| | Nee <input type="checkbox"/> | Niet van toepassing <input type="checkbox"/> |
| Zo "nee": In welke mate is uw huid een probleem voor u geweest tijdens uw werk of studie , gedurende de afgelopen 7 dagen? | Nogal <input type="checkbox"/> | |
| | Een beetje <input type="checkbox"/> | |
| | Helemaal niet <input type="checkbox"/> | |
| 8. In welke mate heeft uw huid problemen veroorzaakt met uw partner , goede vrienden of familie , gedurende de afgelopen 7 dagen? | Heel erg <input type="checkbox"/> | |
| | Nogal <input type="checkbox"/> | |
| | Een beetje <input type="checkbox"/> | |
| | Helemaal niet <input type="checkbox"/> | Niet van toepassing <input type="checkbox"/> |
| 9. In welke mate heeft uw huid voor seksuele problemen gezorgd, gedurende de afgelopen 7 dagen? | Heel erg <input type="checkbox"/> | |
| | Nogal <input type="checkbox"/> | |
| | Een beetje <input type="checkbox"/> | |
| | Helemaal niet <input type="checkbox"/> | Niet van toepassing <input type="checkbox"/> |
| 10. In welke mate is de behandeling van uw huid een probleem geweest, gedurende de afgelopen 7 dagen, bijvoorbeeld omdat de behandeling veel tijd kost, of doordat uw huis er vies van wordt? | Heel erg <input type="checkbox"/> | |
| | Nogal <input type="checkbox"/> | |
| | Een beetje <input type="checkbox"/> | |
| | Helemaal niet <input type="checkbox"/> | Niet van toepassing <input type="checkbox"/> |

Controleer a.u.b. of u **ALLE** vragen heeft beantwoord. Hartelijk dank.

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992. Deze vragenlijst mag zonder toestemming van de auteurs niet vermenigvuldigd worden.

* Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Derm 1994; 19:210-16.

VII. Visual Analogue Scale [38]

