

Negative pressure wound therapy versus hyperbaric oxygen therapy

Wat zijn de verschillen in resultaat bij de behandeling van een diabetische voetulcus?



Opleiding: Huidtherapie

Coralie Arends – 1546525

Anne Koning – 1548260

Tutor: Hania Bojanowicz

Datum: 8-12-2011

Plaats: Utrecht



“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding Huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding Huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding Huidtherapie slechts vermelden: “na verleende toestemming”.

SAMENVATTING

Achtergrond: Diabetes mellitus wordt een steeds groter probleem. Bij de behandeling van diabetes mellitus komen regelmatig complicaties voor zoals een diabetische voetulcus. De wondgenezing wordt vaak bemoeilijkt en kan uiteindelijk lijden tot amputaties. Het doel van dit rapport is om huidtherapeuten te informeren over twee ondersteunende wondbehandelingen. Hieruit is de volgende onderzoeksvraag opgesteld: Wat zijn de verschillen in resultaat tussen negative pressure wound therapy (NPWT) en hyperbaric oxygen therapy (HBOT) bij de behandeling van een diabetische voetulcus?

Materiaal en methode: In dit onderzoek zijn Engels-, Duits- en Nederlandstalige artikelen gebruikt die niet ouder zijn dan vijf jaar en die de hoogst mogelijke level of evidence hebben (gemeten aan de hand van het Chris Kuipers-classificatiesysteem). Samen met de andere inclusie- en exclusiecriteria leverde dit twintig artikelen op van level 1 en 2 volgens de classificatie van Chris Kuipers.

Resultaten: Van de twintig artikelen gaan tien artikelen over negative pressure wound therapy (NPWT) en tien artikelen over hyperbaric oxygen therapy (HBOT).

Discussie: In de toekomst zal er meer onderzoek gedaan moeten worden om beide behandelingen te doorgronden. De onderzoeken moeten groter worden opgezet. Daarnaast is de economische kant van de behandelingen tot dusverre onderbelicht gebleven.

Conclusie: Negen van de tien artikelen van HBOT geven positief resultaat. Bij NPWT ligt dit ingewikkelder. In drie van de tien artikelen zijn geen resultaten verwerkt. Van de zeven overgebleven artikelen zijn er vijf positief over de behandelmethode NPWT.

Steekwoorden: negative pressure wound therapy (NPWT), hyperbaric oxygen therapy (HBOT), diabetes mellitus en diabetische voetulcus.

SUMMARY

Abstract: Diabetes mellitus becomes an ever larger problem. In the treatment of diabetes mellitus complications are common, for example the diabetic foot ulcer. Wound healing is often difficult and may ultimately lead to amputations. The aim of this article is to inform skintherapists about two adjunctive wound treatments. Therefore, the main question of this study is: What are the differences in results between negative pressure wound therapy (NPWT) and hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in the treatment of diabetic foot ulcers?

Methods: In this study, English, German and Dutch articles that were published in the past five years were included. The level of evidence is based on the classification system of Chris Kuipers. Together with the other in- and exclusion criteria there were twenty articles used with level of evidence 1 and 2.

Results: Ten articles analyse negative pressure wound therapy (NPWT) and ten articles hyperbaric oxygen therapy (HBOT).

Discussion: In the future, more and larger research needs to be done to prove the effectivity of wound treatments. So far economic aspects of the treatment have had little attention and therefor more research is necessary.

Conclusion: Nine of ten articles about HBOT give a positive result. NPWT is more difficult to analyse. Three of ten articles have no result. Of the remaining seven articles, five are in favour of NPWT.

Keywords: negative pressure wound therapy (NPWT), hyperbaric oxygen therapy (HBOT), diabetes mellitus, diabetic foot ulcer.

INHOUDSOPGAVE

Samenvatting	3
Summary	4
Inhoudsopgave	5
Inleiding	6
Materiaal en Methode	8
Resultaten	11
Discussie	18
Conclusie	19
Aanbevelingen	20
Literatuurlijst	21
Bijlage 1 – Stroomdiagram literatuur	24

INLEIDING

Diabetes mellitus is een steeds vaker voorkomende aandoening. Dit komt mede door de gewichtstoename van de bevolking. Door het toenemende aantal diabetespatiënten zal de diabetische voet ook vaker voorkomen, evenals een diabetische voetulcus. Ongeveer 25% van de diabetespatiënten krijgt ooit een diabetische voetulcus (*Weigelt, 2009*). Dit maakt een diabetische voetulcus actueel en vraagt het speciale aandacht voor goede wondzorg.

Complicaties van een diabetische voetulcus treden sneller op wanneer de diabetespatiënt een verkeerde insulinerregulatie heeft (*Refehi, El-Osta & Karagiannis, 2010*). Door hyperglykemie kan er bij de voet (sensibele, motorische en autonome) neuropathie (*Lobmann, 2011*), atrofie en deformatie optreden (*O'Loughlin, McIntosh, Dinneen & O'Brien, 2010*). Door de gevoels- en/of standsveranderingen kunnen er plaatsen ontstaan waar de druk verhoogd is, in het bijzonder op plekken met eeltvorming. Dit is een voorstadium van een voetulcus. Bij aanhoudende belasting ontstaat een blaar of huiddefect, wat kan resulteren in een ulcus. Bij ongeveer 50-60% van de voetulcera speelt neuropathie een grote rol (*Nederlandse Internisten Vereniging [RIV], 2007*). Nadelig voor de wondgenezing is dat er regelmatig infecties optreden bij diabetische voetulcera (*Solway, Clark & Levinson, 2011*). Dit wordt doorgaans bestreden met orale antibiotica. Naast orale medicatie zijn de wondbehandeling, bescherming tegen druk- en schuifkrachten, diabetesregulatie, instructie en preventie belangrijke onderdelen van het behandelproces.

Wondbehandeling staat nooit geheel op zichzelf. Per patiënt kan dit erg verschillend zijn. Wel zijn er algemene principes en richtlijnen voor het behandelen van een ulcus (*AMC, 2009*). De bescherming van drukplekken is belangrijk en wordt gerealiseerd door aanpassingen van het schoeisel en ook eventueel van verbandmateriaal. Hyperglykemie is erg ongunstig voor de wondgenezing. Belangrijk is dat de bloedsuikerregulatie van de patiënt goed is, zowel qua voeding als qua medicatie (*RIV, 2007*). Hierbij speelt voorkomen en/of verminderen van adipositas een grote rol.

Naast de wondbehandeling door middel van verbandmaterialen zijn er ook twee andere therapieën die ondersteunend zijn voor het herstel van een diabetische voetulcus. Dit zijn hyperbaric oxygen therapy (HBOT) en negative pressure wound therapy (NPWT). Bij HBOT wordt de patiënt geheel in een luchtdichte en transparante cabine gelegd, waarin de druk hoger is dan de normale atmosferische druk. In de cabine bevindt zich 100% zuurstofrijke lucht. Hierdoor neemt het zuurstofgehalte in het bloed toe en dit heeft een positief effect op de wondgenezing. NPWT, ook wel vacuümtherapie, bevordert de wondgenezing door het toepassen van een vacuüm op het wondgebied. Door de voortdurende vacuüm trekt het vocht uit het ulcus en verhoogd het de bloedtoevoer naar het wondgebied.

Deze twee therapieën worden onderzocht en vergeleken in het onderzoeksrapport om uiteindelijk antwoord te kunnen geven op de *onderzoeksvraag*:

Wat zijn de verschillen in resultaat tussen negative pressure wound therapy (NPWT) en hyperbaric oxygen therapy (HBOT) bij de behandeling van een diabetische voetulcus?

De auteurs van dit rapport hebben geen vergelijkende onderzoeken gevonden naar de effectiviteit van NPWT en HBOT bij de behandeling van een diabetische voetulcus. De doelstelling van dit onderzoek is dan ook om huidtherapeuten te informeren en inzicht te bieden in de nieuwe ontwikkelingen binnen de diabetische wondzorg. Inzichten uit dit rapport kunnen helpen bij de keuze van een bepaalde behandelmethode.

De *aanleiding* voor dit onderzoek is het willen informeren van de beroepsgroep over HBOT en NPWT, zodat in de toekomst huidtherapeuten meer betrokken kunnen worden bij de wondbehandeling van diabetische voetulcera. Dit onderzoek is *relevant* omdat het op mogelijkheden wijst voor de huidtherapeut om nauwer betrokken te zijn bij de behandeling van een diabetisch voetulcus. Niet alleen bij de reguliere wondbehandeling maar ook met NPWT of HBOT. Hierdoor wordt het werkveld van de huidtherapeut verbreed.

Definiëring begrippen

Diabetes mellitus	Stofwisselingsziekte van endocriene oorsprong met absolute of relatieve insulinedeficiëntie, door hypofunctie van de eilandjes van Langerhans (<i>Weigelt, 2009</i>).
Neuropathie	Het geleidelijk verlies van zenuwfunctie. Bij diabetes worden de zenuwen aangetast door regelmatige en/of langdurende hyperglykemie (<i>RIV, 2007</i>).
Motorische neuropathie	Uitval van spieren. Dit heeft standsafwijkingen tot gevolg, zoals een holvoet of klauwstand van de tenen. Door de standsafwijkingen ontstaan er andere drukpunten die de kans op ulcera vergroot (<i>RIV, 2007</i>).
Sensibele neuropathie	Kan klachten geven van pijn en tintelingen. Uiteindelijk leidt dit tot gevoelsverlies. Hierdoor wordt de kans op kleine trauma's vergroot (<i>RIV, 2007</i>).
Autonome neuropathie	Resulteert in uitval van zweet- en talgklieren. Dit heeft tot gevolg dat de huid erg droog en kwetsbaar is (<i>RIV, 2007</i>).
Limited joint mobility	Er treedt een verandering op in het bindweefsel. Hierdoor ontstaan bewegingsbeperkingen op in het gewricht (<i>RIV, 2007</i>).
Hyperbaric oxygen therapy (HBOT)	De patiënt wordt geheel in een luchtdichte en transparante cabine gelegd bij atmosferische verhoogde druk. In de kamer is 100% zuurstofrijke lucht (<i>O'Loughlin et al., 2010</i>).
Negative pressure wound therapy (NPWT)	Bevordert de wondgenezing door het toepassen van een vacuüm door middel van een speciale dressing. Door de voortdurende vacuüm trekt het vocht uit het ulcus en verhoogd het de bloedtoevoer naar het wondgebied (<i>Preston, 2008</i>).

In 'materiaal en methode' staat de onderzoeksopzet beschreven samen met de zoekstrategie en de gevonden literatuur. Hoe dit is geanalyseerd en welke inclusie- en exclusiecriteria worden gehanteerd is ook terug te vinden in materiaal en methode. Bij het hoofdstuk 'resultaten' worden alle bevindingen uit de literatuur vergeleken. Er wordt kritisch terug gekeken op het onderzoeksproces, wat beschreven staat in de 'discussie'. In de 'conclusie' worden de onderzoeksresultaten vergeleken en wordt de onderzoeksvraag beantwoord. Hoe kunnen onze resultaten worden toegepast en andere suggesties voor onderzoek komen terug in de 'aanbevelingen'.

Onderzoekstype en onderzoeksdesign

Dit onderzoeksrapport is een kwalitatief vergelijkend onderzoek. De vraagstelling wordt beantwoord aan de hand van evidence based literatuur. Er worden twee soorten wondbehandeling voor een diabetische voetulcus vergeleken.

In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria:

- Bronnen die niet ouder zijn dan 5 jaar
- Type artikel: systematic reviews en randomized controlled trials (RCT's)
- Soorten: mensen
- Talen: Engels, Duits en Nederlands
- Artikelen met een level of evidence tussen de 1 en 2*
- Artikelen met het onderwerp diabetische voetulcus (categorieën complicaties, diagnose, chirurgie en therapie), negative pressure wound therapy (categorieën contra-indicaties, methodes, therapie) of hyperbaric oxygen therapy (categorieën contra-indicaties, methodes)

Exclusiecriteria:

- Artikelen ouder dan 5 jaar
- Artikelen in een andere taal dan Engels, Duits of Nederlands
- Artikelen die niet behoren tot niveau 1 tot 2 van level of evidence
- In vitro onderzoek en onderzoek bij dieren
- Artikelen die niet passen binnen bovengenoemde categorieën

Zoekstrategie en materiaalverzameling

De volgende bronnen zijn gebruikt voor het vinden van literatuur:

- Internet: databanken (Pubmed), richtlijnen en protocollen
- Boeken: (para)medisch, informatie over het uitvoeren van een onderzoek
- Mediatheek

In tabel 1 staat de toegepaste zoekstrategie op de databank Pubmed weergegeven.

** In de inleiding staan ook artikelen van level of evidence 3 en 4, deze zijn niet in de resultaten opgenomen.*

MeSH-termen	Subheadings	Limits	Hits	Gebruikte artikelen	Auteur/jaar	Level of evidence
Diabetic foot	Complications, diagnosis, surgery, therapy.	Dates: 5 jaar; Type of article: RCT, Reviews, Meta-analysis; Species: Humans; Language: English, Dutch, German	344	9	Landsman (2010) Lobmann (2011) Löndahl (2010) O'Loughlin (2010) Rafehi (2011) Solway (2011) Weigelt (2010)	4 4 2 1 1 3 1
Hyperbaric oxygenation	Contra-indications, methods, therapy.	Dates: 5 jaar, Type of article: RCT, Reviews, Meta-analysis; Species: Humans Language: English, Dutch and German	57	11	Boudreau (2010) Boykin (2007) Duzgun (2008) Eskes (2011) Feldman-Idov (2011) Fife (2007) Hinchliffe (2008) Kulikovsky (2009) Löndahl (2010) Ong (2008) Wang (2011)	1 2 2 1 2 2 1 4 2 2 2
Negative pressure wound therapy	Contra-indications, methods.	Dates: 5 jaar, Type of article: RCT, Reviews, Meta-analysis; Species: Humans Language: English, Dutch and German	56	12	Armstrong (2011) Blume (2008) Gregor (2008) Kairinos (2009) Kairinos (2009) Mouës (2011) Perez (2010) Preston (2008) Ubbink (2008) Ubbink (2011) Vikatmaa (2008)	2 2 1 2 2 1 2 1 1 1 1

Tabel 1: zoekstrategie

Datapreparatie

Om de gevonden wetenschappelijke artikelen te beoordelen op betrouwbaarheid is de level of evidence bepaald aan de hand van het classificatiesysteem van Chris Kuiper (2008).

Op PubMed zijn limits ingesteld. Er is gezocht op systematic reviews en RCT's. Deze twee horen tot de hoogste niveaus binnen de classificatie van Chris Kuiper. Hier is bewust voor gekozen zodat er een zo hoog mogelijke level of evidence wordt gehanteerd. Ook zijn er enkele kwalitatieve studies geïncludeerd.

Niveau	Soort artikel
1	Systematische review of meta-analyse van (kwalitatief goede) RCT's
2	Gerandomiseerde gecontroleerde trials (randomized controlled trials of RCT's)
3	Gecontroleerde klinische trials (clinical controlled trials of CCT's)
4	Niet-experimentele (kwalitatieve, beschrijvende) studies
5	Mening van deskundigen of 'algemeen aanvaardt' handelen

Tabel 2: Classificatie level of evidence van Chris Kuiper (2008).

RESULTATEN

Zowel negative pressure wound therapy als hyperbaric oxygen therapy zijn behandelingen die toepasbaar zijn bij diabetische voetulcera die moeilijk genezen. Aan de hand van wetenschappelijke artikelen wordt onderzocht welke behandeling effectiever is. Bij HBOT zijn hiervoor drie systematic reviews en zeven RCT's gebruikt. Bij NPWT zijn vijf systematic reviews en vijf RCT's gebruikt.

Negative pressure wound therapy

NPWT is een wondbehandeling die negatieve druk toepast op het wondbed om de genezing te bevorderen bij acute en chronische wonden. Door een voortdurend vacuüm trekt het vocht uit het ulcus en verhoogd het de bloedtoevoer naar het wondgebied. Er is aangetoond dat NPWT helpt granulatieweefsel te ontwikkelen en maceratie verminderd (*Landsman, 2010*). NPWT is een contra-indicatie bij ulcera met necrotisch weefsel, blootgesteld vitale structuren, onbehandeld osteomyelitis, fistels en maligne ulcera (*Preston, 2008*).

Een aantal belangrijke gegevens van de RCT's staan verwerkt in tabel 3. Bij twee RCT's is er geen genezingsresultaat bekend. Bij één van de RCT's komt dit omdat het onderzoek uitgevoerd is op intacte huid (*Kairinos et. al., 2009*). Dit onderzoek toont aan dat er een aanzienlijke afname van weefselperfusie bij NPWT is. Als discussiepunt staat beschreven dat het een beperking is dat dit onderzoek op intacte huid is uitgevoerd. Ook het onderzoek van Kairinos, Solomons en Hudson (*2009*) had geen genezingsresultaat. Dit heeft te maken met de korte duur van de behandeling. Dit was namelijk maar 48 uur. In dit onderzoek wilde ze vooral bekijken of NPWT de druk in het wondgebied verhoogd of verlaagd. Uit het onderzoek kwam naar voren dat NPWT de druk in het weefsel gelijkmatig verhoogd aan de hand van de hoeveelheid zuigkracht die er wordt uitgeoefend. Belangrijk is dat er voorzichtigheid geboden wordt bij patiënten met circulatieproblemen, voornamelijk bij de circumferential-methode.

In het onderzoek van Armstrong, Marston, Reyzelman en Kirsner (*2011*) worden twee NPWT-apparaten vergeleken. De auteurs vonden geen significante verschillen tussen beide apparaten. In het onderzoek van Armstrong en collega's (*2011*) werden veel minder patiënten onderzocht dan in het onderzoek van Blume, Walters, Payne, Ayala en Lantis (*2008*). Blume en collega's (*2008*) onderzochten 302 patiënten meer dan Armstrong en collega's (*2011*). In het onderzoek van Blume en collega's (*2008*) wordt NPWT vergeleken met een behandeling met onder andere hydrogel en alginaten. Hieruit kwam naar voren dat NPWT beter werkt dan de wondbehandeling met hydrogel en alginaten bij het behandelen van diabetische voetulcera. Een significant groter aantal patiënten dat met NPWT (43%) behandeld werd bereikten complete sluiting van het ulcer en vorming van granulatieweefsel dan de patiënten die behandeld werden met hydrogel en alginaten (29%). Dit resultaat werd ondersteund door een aanzienlijke vermindering van de gemiddelde tijd die nodig is om de diabetische voetulcus te laten genezen. Patiënten die behandeld werden met hydrogel en alginaten hadden meer dan twee keer zo veel secundaire amputaties als degenen die behandeld zijn met NPWT.

NPWT komt niet alleen bij het onderzoek van Blume en collega's (*2008*) positief naar voren maar ook bij het onderzoek van Perez, Bramkamp, Exe, von Ruden en Ziegles (*2010*).

Bij dit artikel viel vooral op dat de NPWT behandeling sneller het doel bereikt had dan de behandeling met saline gazen (WET).

Auteur	Aantal patiënten	Soort ulcera	Behandeling	Resultaten % genezen	Duur
Armstrong (2011)	33	O.a. diabetische ulcera op handen en voeten.	SNAP VAC (NPWT apparaten)	59,7% 64,8%	112 dagen
Blume (2008)	335	Diabetische ulcera op voeten.	NPWT AMWT (advanced moist wound therapy)	43,2% 28,9%	9 maanden, meting na 112 dagen.
Kairinos I (2009)	14 (15 tests)	Ulcera op handen, voeten, hoofd, onderarm, dijbeen en ruggengraat.	Circumferential Noncircumferential Cavity	-	48 uur
Kairinos II (2009)	10	Intacte huid op hand en been.	Circumferential Noncircumferential	-	-
Perez (2010)	40	O.a. diabetische ulcera op been, arm, voet, dijbeen, wervelkolom en buik.	VAC WET (wondtherapie met saline gazen)	90% 95%	16 dagen 25 dagen meting is 30 dagen na het sluiten van het ulcus

Tabel 3: RCT's NPWT

In tabel 4 staat in het kort de conclusie en discussie van de systematische reviews beschreven. In alle systematische reviews wordt gekeken of NPWT effect heeft als wondbehandeling. Het gaat hierbij niet alleen om diabetische voetulcera maar ook acute ulcera en chronische ulcera. In het onderzoek van Gregor en collega's (2008) wordt NPWT vergeleken met de 'gewone' wondtherapie. Van de zeventien studies die voor dit onderzoek werden gebruikt waren er acht studies die niet de verandering in de ulcusgrootte analyseerde. Van de negen overgebleven studies waren er vier die een significant verschil aantoonde in het voordeel van de NPWT. Bij het onderzoek van Mouës, Heule en Hovius (2011) bleek dat acht van de dertien studies in het voordeel uitpakte van de NPWT. Ook werd er een positief resultaat beschreven bij het behandelen van het diabetische voetulcus. Er is niet alleen positief resultaat bij het onderzoek van Mouës en collega's (2011), maar ook heb het onderzoek van Vikatmaa, Juutilainen, Kuukasjärvi en Malmivaara (2008) en van Ubbink, Westerbos, Nelson en Vermeulen (2008) hebben resultaat in het voordeel van NPWT. Uit het onderzoek van Vikatmaa en collega's (2008) blijkt dat NPWT minstens zo effectief en in bepaalde omstandigheden effectiever is dan andere lokale wondbehandelingen. Het behandelen van chronische en diabetische ulcera blijken met NPWT één tot tien dagen eerder klaar te zijn voor secundaire sluiting door middel van chirurgie dan vergelijkbare behandelingen (Ubbink et al., 2008). Een ander onderzoek van Ubbink, Westerbos, Evens en Vermeulen (2011) toonde slechts één studie significant verschil in het voordeel van NPWT. In alle systematische reviews wordt als discussiepunt aangegeven dat er te weinig kwalitatief goed onderzoek is gedaan naar NPWT. Hierdoor gaat ook de kwaliteit van de systematische reviews naar beneden.

Auteur	Aantal artikelen	Conclusie	Discussie
Gregor (2008)	7 RCT's 10 non-RCT's	Wondsluiting werd beschreven als de incidentie van volledige wondsluiting in twee studies en als het tijd was om het ulcus te sluiten in zeven studies. Slechts twee van de vijf RCT's en twee van de vier non-RCT's rapporteerden een belangrijk voordeel ten gunste van NPWT. Acht studies (vijf RCT's en drie niet-RCT's) analyseerde veranderingen in de ulcusgrootte.	NPWT wordt in de praktijk al veel toegepast. Daarom is het teleurstellend dat het aantal studies, de steekproefgrootte en de kwaliteit van de studies onvoldoende zijn. In dit onderzoek kunnen de non-RCT's bekritiseerd worden.
Mouës (2011)	18 RCT's 43 reviews 36 non-RCT's 180 case reports	NPWT therapie lijkt net zo effectief als conventionele therapie voor acute ulcera met het voordeel dat het minder tijd vergt en heeft lagere kosten van het verplegend personeel.	Er is een discussie over de intensiteit van de negatieve druk (variërend van 40 mm Hg tot 150 mm Hg), het gebruik van intermitterende of constante druk, en het vulmateriaal voor het ulcus. Er is een grote behoefte aan fundamenteel onderzoek bij menselijke proefpersonen en bevestigd met histologische bevindingen in staat te stellen een definitieve aanbeveling over de druk-instellingen.
Ubbink (2011)	7 trials	Slechts een studie rapporteerde een statistisch significant resultaat in het voordeel van de NPWT techniek, namelijk een grotere afname in wondvolume bij patiënten behandeld met NPWT.	De methodologische kwaliteit van de onderzoeken was laag met een hoge gevoeligheid voor vooroordelen. Daarnaast moeten de positief waargenomen effecten soms met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Er ontbreekt informatie over de kosten, de kwaliteit van leven en pijn.
Ubbink (2008)	13 RCT's	Bevatten geen gezamenlijk bewijs van snellere volledige genezing van het ulcus. Op basis van individuele onderzoeksgegevens, lijken chronische en diabetische ulcera die behandeld zijn met NPWT tussen de 1 en 10 dagen eerder klaar te zijn voor secundaire sluiting dmv chirurgie dan de vergelijkende behandelingen.	Op dit moment is er geen erg betrouwbaar bewijs ter ondersteuning van het gebruik van NPWT bij de behandeling van diverse ulcera. Er moet meer onderzoek gedaan worden in de vorm van RCT's. Totdat dit is afgerond, moet NPWT geen routine worden of worden vergoed voor lokale wondverzorging.
Vikatmaa (2008)	14 RCT's	Op basis van onze systematische review lijkt NPWT minstens zo effectief en onder bepaalde omstandigheden, effectiever dan andere beschikbare lokale wondbehandelingen. Echter, de interpretatie van de onderzoeksgegevens is gehinderd door zowel de diversiteit van de opzet van de studie en de methodologische tekortkomingen in de studies.	Er is een tekort aan betrouwbare onderzoeksgegevens over de effectiviteit van NPWT.

Tabel 4: Systematic reviews NPWT

Hyperbaric oxygen therapie

HBOT is een systematische behandeling die wordt ingezet bij ulcera met weinig zuurstof (hypoxie). Tijdens de behandeling wordt de patiënt in een kamer (individueel of met meerderen) geplaatst met 100% zuurstof en een druk hoger dan de atmosfeer. Hierdoor neemt het zuurstofgehalte in het bloed toe, wat noodzakelijk is voor een goede wondgenezing. Een gemiddelde behandeling duurt 90 minuten en wordt vijf keer per week herhaald. Na vijftien tot twintig behandelingen dient resultaat gezien te worden, gemiddeld vinden er 35 behandelingen plaats (*Kulikovsky, Gil, Mettanes, Karmeli & Har-Shai, 2009*).

Een overzicht van de uitkomsten van de RCT's over HBOT die zijn gebruikt in dit onderzoek zijn staan vermeld in tabel 5, de systematic reviews in tabel 6.

Van de zeven RCT's zijn er zes positief over HBOT als aanvullende therapie. Zo komt uit het onderzoek Boykin en Baylis (2007) naar voren dat na twintig behandelingen elke patiënt een granulerende of genezen ulcus heeft en het onderzoek concludeert dan ook dat HBOT een voordelig effect heeft op het genezingsproces van patiënten met een diabetische voetulcus. Dit komt doordat het lokale zuurstofgehalte sterk toeneemt na een HBOT behandeling.

Duzgun en collega's (2008) concluderen hetzelfde. In dit onderzoek is de standaard wondtherapie (ST) vergeleken met HBOT. Na vier weken is er bij de ST groep 0% genezing. Bij de HBOT groep is er 66% genezing. 82% van de patiënten uit de ST groep hebben een amputatie ondergaan omdat het ulcus niet genas, in tegenstelling tot 8% in de HBOT groep. Ook het onderzoek van Ong (2008) bevestigt de verkleinde kans op amputaties. Er waren 34 patiënten (77%) gediagnosticeerd door een specialist als hoog risico op amputatie, maar 32 patiënten (71%) hebben na HBOT een genezende ulcus.

Feldman-Idov, Melamed en Oire (2011) onderzochten hoe 385 patiënten met hypoxische ulcera verbeteren na HBOT. 77,7% van de patiënten had na een gemiddelde van 29 behandelingen verbetering van het ulcus: 15,2% van de patiënten is geheel genezen, 42,7% heeft een aanzienlijke verbetering waarvan verwacht wordt dat het ulcus spontaan geneest, en 19,8% had een lichte verbetering. Slechts 20% van de patiënten had lichte bijwerkingen na de behandeling.

Fife en collega's (2007) hebben vijf instellingen waar HBOT wordt toegepast voor gedurende tien jaar onderzocht, met in totaal 971 patiënten. 73,8% toonde verbetering, waarmee bedoeld wordt dat het ulcus of volledig genezen is, of gegranuleerd. De hoge kosten van amputatie en revalidatie kunnen verminderd worden door HBOT in te zetten als aanvullende behandeling bij de behandeling van onderste extremititeit laesies. Omdat HBOT een intensieve en kostbare behandeling is raden Fife en collega's wel aan om door middel van transcutane oxymetrie vast te stellen of een patiënt in aanmerking komt voor HBOT.

Löndahl, Katzman, Nilsson en Hammarlund (2010) onderzochten 94 patiënten, 47 vormden de placebogroep met standaard therapie en 47 vormden de HBOT groep. Na 40 behandelingen zijn 37 patiënten compleet genezen: 52% van de HBOT en 29% uit de placebogroep. Uit de subanalyse blijkt dat 61% van de HBOT en 27% van de placebogroep na ruim 35 behandelingen een genezende ulcus heeft. Er zijn gedurende het behandelproces wel patiënten geweest die bijwerkingen hadden, maar of deze gerelateerd zijn aan HBOT is niet bewezen. De conclusie van Löndahl en collega's luidt, evenals voorgaande onderzoeken, dat HBOT een goede aanvullende therapie is die de genezing van diabetische voetulcera vergemakkelijkt.

Wang, Wu en Yang (2011) zetten wel vraagtekens bij de effectiviteit van HBOT. Hierbij is HBOT tegenover extracorporeel shockwave therapy (EST) gezet. Hieruit blijkt dat HBOT minder resultaat geeft dan EST. Slechts 25% van de patiënten had een geheel genezen ulcus na het volgen van 40 HBOT behandelingen, in tegenstelling tot 57% genezen ulcera bij patiënten die zes EST behandelingen ondergingen. Dit grote verschil trekt de effectiviteit van HBOT vergeleken met andere therapieën in twijfel.

Auteur	Aantal patiënten	Aantal behandelingen	Duur behandeling (=minuten)	ATA	Resultaten %
Boykin (2007)	6	20	90 5 dagen per week	2.0	<1 maand: 66,4% <3 maanden: 83,3% > 3 maanden: heeft de laatste patiënt 80% gesloten ulcus met 100% granulatieweefsel
Duzgun (2008)	Placebo: 50 HBOT: 50	20-30	90 5 dagen per week	2.0	0% genezing 66% genezing
Feldman-Idov (2011)	385	29*	90 5 dagen per week	2.0-2.4	77,7% verbetering: Genezing: 15,2% Zeer verbeterd: 42,7% Licht verbeterd: 19,8%
Fife (2007)	971	34	90 5 dagen per week	2.0-2.4	73,8% verbetering
Löndahl (2010)	Placebo: 47 HBOT: 47	40	85 5 dagen per week	2.5	29% genezing 52% genezing
Ong (2008)	45	20	90 5 dagen per week	2.5	>80% granulatie: 77%
Wang (2011)	38	40	90 5 dagen per week	1.0-2.5	Geheel genezen: 25% >50% genezing: 15% Onveranderd: 60% Verergerd: 0%

Tabel 5: RCT's HBOT.

* Mediaan van aantal behandelingen.

Naast de bovenstaande RCT's zijn er ook systematic reviews geanalyseerd. Zowel Eskes, Ubbink, Lubbers, Lucas en Vermeulen (2011), Hinchliffe en collega's (2008) en Boudreau, Moulton en McGill (2010) concluderen dat HBOT effectief is als aanvullende behandeling en de kans op amputaties verkleint. Als discussiepunt komt naar voren dat er te weinig grootschalig onderzoek is. Er zijn grotere onderzoeken, maar deze zijn ouder dan 2006. Bewijs of HBOT ook kosten bespaart is tot op heden niet geleverd. Omdat er al weinig RCT's zijn over de effectiviteit van HBOT zijn er ook weinig onderzoeken naar de economische kant. De onderzoeken die er wel zijn gebruiken veel dezelfde wetenschappelijke artikelen. Hierdoor trekken onderzoekers steeds opnieuw dezelfde conclusies.

Auteur	Aantal artikelen	Conclusie	Discussie
Eskes (2011)	5 trials 137 publicaties	Te concluderen uit deze review is dat HBOT effectief is als aanvullende behandeling bij het managen van acute ulcera of moeilijk te genezen ulcera.	Er zijn weinig RCT's die HBOT onderzoeken. Op de beschikbare data is wel te baseren dat HBOT de wondgenezing verbeterd en weinig bijwerkingen (zoals necrose) heeft. Ook verbrandingen lijken beter te genezen bij HBOT, net als bij split-skin-grafts. HBOT is aan te raden als aanvullende therapie, en niet als therapie op zichzelf. 20% van de patiënten merkt lichte bijwerkingen. Acute ulcera zijn moeilijker te behandelen met HBOT vanwege de beperkte beschikbaarheid van de juiste apparatuur.
Hinchliffe (2008)	114 artikelen 6 onderzoeken geïnccludeerd	Er wordt geconcludeerd dat HBOT als aanvullende therapie effectief is in het verlagen van het aantal amputaties. Het toepassen van HBOT wordt daarom aangemoedigd.	Er is meer data nodig die het effect van HBOT bij chronische ulcera onderzoeken. Totdat deze data er zijn, is er een beperkt bewijs voor het resultaat en of het kostenbesparend is om HBOT in te zetten.
Boudreau (2010)	314 publicaties, 251 geanalyseerd. 63 overgebleven: 13 gebruikt en 50 geëxcludeerd.	HBOT is effectief als aanvullend therapie bij diabetische voetulcera, vooral in het verkleinen van de kans op amputaties. Er is weinig bewijs dat aanvullende HBOT ook kostenbesparend is.	Een inclusiecriteria voor deze systematic review was artikelen niet ouder dan 5 jaar. Echter was er weinig recent onderzoek naar HBOT gedaan. Omdat er weinig onderzoek is naar de klinische effectiviteit van HBOT, zijn er ook weinig onderzoeken naar de economische kant. Bij veel onderzoeken zijn dezelfde artikelen gebruikt omdat er weinig literatuur is. Hierdoor trekken onderzoekers dezelfde conclusies. Specifieke informatie bij de HBOT, zoals unichambers of multiplechambers, hoeveelheid behandelingen etc., is niet onderzocht bij deze systematic review.

Tabel: 6 Systematic reviews HBOT

Negative pressure wound therapy en hyperbaric oxygen therapy

Bij HBOT zijn van de zeven RCT's die geïnccludeerd zijn er zes die een positief oordeel geven over HBOT en de werkzaamheid daarvan bij diabetische voetulcera. Naast de RCT's zijn ook de drie systematic reviews positief over HBOT. Het onderzoek van Wang en collega's (2011) heeft als enige zijn twijfels over de effectiviteit van HBOT. Dit vooral omdat de EST behandeling effectiever was.

Bij NPWT ligt dit wel wat anders. Twee van de vijf RCT's hebben geen genezingsresultaat, omdat hun onderzoek andere doeleinden had (*Kairinos et. al. 2009 & Kairinos et. al. 2009*). De RCT van Armstrong en collega's (2011) onderzocht twee NPWT apparaten. Tussen de beide apparaten zat niet veel verschil, wel was er een positieve uitkomst op de behandeling bij diabetische voetulcera. Hierdoor is het lastig om uit het onderzoek van Armstrong en collega's (2011) te concluderen dat NPWT de beste optie is bij het behandelen van diabetische voetulcera. De twee andere RCT's gaven een significant verschil aan in het voordeel van den NPWT. Van de vijf systematic reviews die voor dit onderzoek zijn gebruikt zijn er drie positief over de NPWT. Bij het onderzoek van Gregor en collega's (2008) waren vier van de negen studies in het voordeel van de NPWT. Dit is geen duidelijk voordeel voor de NPWT. Ook het onderzoek van Ubbink en collega's (2008) zijn niet overtuigd over de effectiviteit van de NPWT. Dit heeft voornamelijk te maken met de beperkte kwalitatief goede onderzoeken die er zijn uitgevoerd.

Uit de drie systematic reviews van HBOT blijkt dat er nog niet veel onderzoek is gedaan naar de economische kant van de behandeling. Het onderzoek van Boudreau en collega's (2010) geeft aan dat er weinig bekend is over of het kostenbesparend is. Het is namelijk een intensieve behandeling met een duur apparaat. De behandeling moet ook in het ziekenhuis gedaan worden, door de omvang van het apparaat. Wel is een voordeel dat de behandeling veel amputaties voorkomt en het wondgenezingsproces versnelt, dus op dit gebied zijn wel minder kosten. Ook NPWT voorkomt amputaties. De apparatuur van NPWT is een stuk kleiner en kan dus ook eventueel thuis gebruikt worden met behulp van thuiszorg. Over verdere kostenbesparing is ook bij NPWT weinig onderzoek gedaan.

DISCUSSIE

Zowel naar negative pressure wound therapy als hyperbaric oxygen therapy is veel onderzoek gedaan. Veel onderzoeken zijn echter ouder dan vijf jaar. Dit zorgt ervoor dat er niet veel systematic reviews zijn gebruikt bij het analyseren van de effectiviteit van HBOT, omdat deze niet voldeden aan de inclusiecriteria en dus ouder dan vijf jaar waren. Als level of evidence is niveau 1 en 2 gehanteerd (systematic reviews en RCT's). Er wordt in deze artikelen echter vaak naar dezelfde literatuur verwezen. Dat komt doordat er weinig recente literatuur is, waardoor onderzoekers dezelfde conclusies trekken uit dezelfde literatuur. De bewijskracht is hierdoor lager.

In ons onderzoek is bij (NPWT) gebruik gemaakt van vijf RCT's en vijf systematic reviews. Bij HBOT liepen we er tegenaan dat er weinig betrouwbare systematic reviews zijn. Hierdoor is de verdeling RCT's en systematic reviews niet gelijk. RCT's hebben een minder hoge bewijs last dan systematic reviews. Dit kan ervoor zorgen dat de artikelen die we hebben bij HBOT hebben gebruikt mogelijk minder betrouwbaar zijn dan de artikelen over NPWT. De systematic reviews van HBOT zijn voornamelijk op dezelfde literatuur gebaseerd, hierdoor kan de bewijskracht omlaag gaan. Alle artikelen over HBOT zijn gericht op diabetische voetulcera, bij NPWT is dit niet het geval. Er is bij NPWT minder onderzoek uitgevoerd op diabetische ulcera. Dit komt de betrouwbaarheid van onderzoek naar de behandelmethode niet ten goede.

In het onderzoek van Boudreau en collega's (2010) wordt aangegeven dat er weinig onderzoeken zijn gedaan naar de economische kant van HBOT. Het is dus onduidelijk of het kosten bespaart. Ook bij negative pressure wound therapy (NPWT) is er weinig onderzoek gedaan naar de economische kant van de behandeling (Ubbink et. al. 2011). De klinische effectiviteit wordt wel onderzocht, maar de economische effectiviteit niet. Er kan wel beredeneerd worden dat door het voorkomen van amputaties door behandelingen met HBOT of NPWT, kosten bespaard kunnen worden (zoals revalidatie) of wondzorg die anders nodig was geweest als het ulcus niet dicht ging. Een HBOT behandeling kan niet overal worden toegepast. De patiënten moeten naar het ziekenhuis komen (Eskes et. al. 2011). De apparatuur van NPWT is kleiner en kan daarom onder begeleiding ook thuis gebruikt worden. Om een goede en betrouwbare vergelijking te kunnen maken is het wel belangrijk als we de economische effectiviteit kunnen mee wegen. Dit is helaas dus niet het geval. Het onderzoek van Hinchliffe en collega's (2008) geeft als advies dat er meer grootschalig onderzoek nodig is naar HBOT. De recente onderzoeken zijn kleinschalig. Hierdoor zijn de conclusies over de effectiviteit niet altijd even betrouwbaar. Dit geldt ook voor NPWT. De RCT's zijn op een klein patiënten aantal uitgevoerd. Dit kan de betrouwbaarheid verminderen.

CONCLUSIE

In dit onderzoeksrapport is gekeken naar de verschillen in resultaat tussen negative pressure wound therapy (NPWT) en hyperbaric oxygen therapy (HBOT) bij de behandeling van een diabetische voetulcus, met als doel antwoord te geven op de onderzoeksvraag:

Wat zijn de verschillen in resultaat tussen negative pressure wound therapy (NPWT) en hyperbaric oxygen therapy (HBOT) bij de behandeling van een diabetische voetulcus?

De conclusie op deze vraag is getrokken uit de resultaten van twintig artikelen. In de resultaten zijn er tussen NPWT en HBOT een aantal verschillen naar voren gekomen. HBOT is een intensieve behandeling die in het ziekenhuis of andere instelling moet worden uitgevoerd. Bij het kiezen voor inzetten van HBOT dient rekening gehouden te worden met dit nadeel. NPWT is ook een intensieve behandeling, maar de apparatuur is compacter en heeft dus als voordeel dat het ook thuis onder toezicht van wijkverpleging gebruikt kan worden (*Armstrong et. al., 2011*). Dit is kostenbesparend, alleen is daar nog geen onderzoek naar gedaan. Ook naar de economische kant van HBOT is geen onderzoek gedaan (*Boudreau et.al., 2010*).

Uit de artikelen blijkt dat beide behandelingen effect hebben en hierdoor amputaties voorkomen. Van de artikelen die zijn gebruikt voor dit onderzoek geven negen van de tien artikelen over HBOT een positieve conclusie over de effectiviteit van de behandeling. Het nadeel van de systematic reviews van Eskes et. al. (2011), Hinchliffe et. al. (2008) en Boudreau et. al. (2010) van HBOT is dat de drie artikelen veel dezelfde onderzoeken hebben gebruikt als bron. Hierdoor is de kans dat de conclusies hetzelfde zijn erg hoog. Bij de artikelen over NPWT hadden drie RCT's geen of geen vergelijkend genezingsresultaat. De andere twee RCT's gaven een significant verschil aan in het voordeel van NPWT. Bij de systematic reviews zijn er drie van de vijf positief over NPWT. Bij het onderzoek van Gregor en collega's (2008) waren vier van de negen onderzoeken positief over NPWT. Dit is geen meerderheid en daardoor heeft dit onderzoek geen positieve conclusie over NPWT.

Uit de gebruikte literatuur binnen deze studie kan geconcludeerd worden dat HBOT in vergelijking met NPWT effectiever lijkt te zijn bij het behandelen diabetische voetulcera.

AANBEVELINGEN

Negative pressure wound therapy (NPWT) en hyperbaric oxygen therapy (HBOT) worden regelmatig toegepast bij diabetische voetulcera. Het is opgevallen dat er weinig volledig betrouwbaar onderzoek is gedaan naar deze behandelingen. De betrouwbaarheid wordt vooral geschaad door de kleinschaligheid en af en toe onvolledigheid van onderzoeken en artikelen. Om NPWT een betrouwbare behandeling te laten worden, is het belangrijk dat er grootschalige onderzoeken worden opgezet om de effectiviteit te bepalen van NPWT bij diabetische voetulcera. Ook bij HBOT zou grootschaliger onderzoek de effectiviteit meer ondersteunen.

Een andere aanbeveling is om onderzoek te doen naar de economische aspecten van NPWT en HBOT. Zo wordt duidelijk wat het economische voordeel is van het inzetten van NPWT of HBOT. De onkosten aan de behandeling zelf en de kostenbesparing op effectiviteit dienen vergeleken te worden om juiste conclusies te kunnen trekken over het economische aspect van NPWT en HBOT.

Huidtherapeuten kunnen in de praktijk patiënten tegenkomen met diabetische voetulcera. Door de directe toegankelijkheid (DTH) komen de patiënten niet altijd op verwijzing. Om een patiënt met een diabetische voet zo goed mogelijk te behandelen, dient een huidtherapeut op de hoogte te zijn van de mogelijkheden op het gebied van diabetische wondzorg. NPWT en HBOT zijn twee van deze mogelijkheden om in te zetten bij een diabetische voet. Om goed en betrouwbaar advies te kunnen geven aan patiënten over NPWT en HBOT, moet er voldoende bewijs zijn dat het effectief is. Door grootschaliger onderzoek, ook gericht op de economische kant, worden NPWT en HBOT meer ondersteund als effectieve behandeling en kunnen ook huidtherapeuten hun patiënten aanraden een van deze therapieën te ondergaan.

LITERATUURLIJST

Armstrong, D. G., Marston, W. A., Reyzelman, A. M., & Kirsner R. S. (2011). Comparison of negative pressure wound therapy with an ultraportable mechanically powered device vs. Traditional electrically powered device for the treatment of chronic lower extremity ulcers: A multicenter randomized-controlled trial. *Wound Repair and Regeneration*, 19, 173-180.

Blume, P. A., Walters, J., Payne, W., Ayala, J., & Lantis, J. (2008). Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure With Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*, 31, 631-636.

Boudreau, R., Moulton, K., & McGill, S. Hyperbaric Oxygen Therapy for Difficult Wound Healing: Systematic Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness. *Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; 2010.

Boykin, J. V., & Baylis, C. (2007). Hyperbaric Oxygen Therapy Mediates Increased Nitric Oxide Production Associated With Wound Healing: A Preliminary Study. *Adv Skin Wound Care*; 20 (7), 382-388

Duzgun, A. P., Satir, H. Z., Ozozan, O., Saylam, B., Kulah, B., & Coskun, F. (2008). Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Healing of Diabetic Foot Ulcers. *The Journal of Foot & Ankle Surgery*, 47, 515-519.

Eskes, A. M., Ubbink, D. T., Lubbers, M. J., Lucas, C., & Vermeulen, H. (2011). Hyperbaric Oxygen Therapy: Solution for Difficult to Heal Acute Wounds? Systematic Review. *World Journal of Surgery*, 35, 535-542.

Feldman-Idov, Y., Melamed, Y., Oire, L. (2011). Improvement of Ischemic Non-Healing Wounds Following Hyperoxygenation: The Experience at Rambam-Elisha Hyperbaric Center in Israel, 1998–2007. *Israel Medical Association Journal* vol. 13, 524-529.

Fife, C.E., Buyukcakil, C., Otto, G., Sheffield, P., Love, T., & Warriner, R. (2007). Factors influencing the outcome of lower-extremity diabetic ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy. *Wound repair regeneration*, 15, 322-331.

Gregor, S., Maegele, M., Sauerland, S., Krahn, J. F., Peinemann, F., & Lange, S. (2008). Negative Pressure Wound Therapy: A Vacuum of Evidence? *Archives of Surgery*, 143, 189-196.

Hinchliffe, R.J., Valk, G.D., Apelqvist, J., Armstrong, D.G., Bakker, K., Game, F.L., et al., (2008). A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot of diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 24 (Suppl 1), S119-144.

JRM., PEB., IRH., 2009. AMC wondbehandelingsprotocol: keuzetabel wondbedekkers. Gevonden op 20 september 2011, op <http://www.huidziekten.nl/woundcare/keuzetabel/amckeuzetabel.htm>

- Kairinos, N., Solomons, M., & Hudson, D. A. (2009). Negative-Pressure Wound Therapy I: The Paradox of Negative-Pressure Wound Therapy. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 123, 589-598.
- Kairinos, N., Boogd, A. M., Botha, P. H., Kotze, T., Kahn, D., Hudson, D. A., et al. (2009). Negative-Pressure Wound Therapy II: Negative-Pressure Wound Therapy and Increased Perfusion. Just an Illusion? *Plastic and Reconstructive Surgery*, 123, 601-612.
- Kuiper, C., Verhoef, J., Cox, K., & de Louw, D. (2008). *Evidence-based practice voor paramedici*. Den Haag: uitgeverij LEMMA.
- Kulikovsky, M., Gil, T., Mettanes, I., Karmeli, R., Har-Shai, Y. (2009). Hyperbaric Oxygen Therapy for Non-Healing Wounds. *Israel Medical Association journal*, 11, 480-485.
- Landsman, A. (2010). Analysis of the SNaP Wound Care System, a negative pressure wound device for treatment of diabetic lower extremity wounds. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 4, 831-832.
- Lobmann, R. (2011). Das diabetische Fußsyndrom. *Internist*, 52, 539-548.
- Löndahl, M., Katzman, P., Nilsson, A., & Hammarlund, C. (2010). Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 33, 998-1003.
- Mouës, C. M., Heule, F., & Hovius, S. E. (2011). A review of topical negative pressure therapy in wound healing: sufficient evidence? *The American Journal of Surgery*, 201, 544-556.
- Nederlandse internisten vereniging. (2007). *Richtlijn diabetische voet*. Alphen aan den Rijn: van Zuiden.
- O'Loughlin, A., McIntosh, C., Dinneen, S., F., & O'Brein, T. (2010). Basic Concepts to Novel Therapies: A Review of the Diabetic Foot. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 9, 90-102.
- Ong, M. (2008). Hyperbaric oxygen therapy in the management of diabetic lower limb wounds. *Singapore Med J*; 49(2), 105-109
- Perez, D., Bramkamp, M., Exe, C., von Ruden, C., & Ziegles, A. (2010). Modern wound care for the poor: a randomized clinical trial comparing the vacuum system with conventional saline-soaked gauze dressing. *The American Journal of Surgery*, 199, 14-20.
- Preston, G. (2008). An overview of topical negative pressure therapy in wound care. *Nursing Standard*, 23, 62-68.
- Rahefi, H., El-Osta, A., & Karagiannis, T.C. (2011). Genetic and epigenetic events in diabetic wound healing. *International Wound Journal*, 8, 12-21.
- Solway, D.R., Clark, W.A., & Levinson, D.J. (2011). A parallel open-label trial to evaluate microbial cellulose wound dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*, 8, 69-73.

Ubbink, D. T., Westerbos, S. J., Evans, D., Land, L., & Vermeulen, H. (2008). Topical negative pressure for treating chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 16, 1-32.

Ubbink, D. T., Westerbos, S. J., Nelson, E. A., & Vermeulen, H. (2008). A systematic review of topical negative pressure therapy for acute and chronic wounds. *The British Journal of Surgery*, 95, 685-692.

Vikatmaa, P., Juutilainen, V., Kuukasjärvi, P., & Malmivaara, A. (2008) Negative Pressure Wound Therapy: a Systematic Review on Effectiveness and Safety. *European Journal of Vascular and endovascular Surgery*, 36, 438-448.

Wang, C., Wu, R., & Yang, Y. (2011). Treatment of diabetic foot ulcers: A comparative study of extracorporeal shockwave therapy and hyperbaric oxygen therapy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 5045.

Weigelt, J.A. (2010). Diabetic Foot Infections: Diagnosis and Management. *Surgical Infections*, 11, 295-298.

STROOMDIAGRAM LITERATUUR

Uit: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

