

# The diabetic foot

## Citation for published version (APA):

Nabuurs-Franssen, M. H. (2005). *The diabetic foot*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20050617mn>

## Document status and date:

Published: 01/01/2005

## DOI:

[10.26481/dis.20050617mn](https://doi.org/10.26481/dis.20050617mn)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Nederlandse samenvatting



## Samenvatting

De diabetische voet is het gevolg van het samengaan van verschillende pathologische processen, waarbij bijna alle componenten van de onderste extremiteiten zijn betrokken: huid, subcutaan weefsel, spieren, botten, pezen, bloedvaten en zenuwen. Bovendien is de wondgenezing gestoord en is de voet gevoelig voor infecties, die kunnen leiden tot langdurige ziekenhuisopnames en/of (gedeeltelijke) amputatie van de voet en/of onderste extremiteit. In hoofdstuk 2 wordt een samenvatting gegeven van de verschillende factoren en hun interactie die leiden tot het ontstaan van een voetulcus en wordt er een beschrijving gegeven van een systematische evaluatie van een patiënt met diabetes mellitus en een voetulcus. Distale symmetrische polyneuropathie is een belangrijke factor in de pathogenese van het ontstaan van een voetulcus en gaat meestal gepaard met verlies van sensorische, motorische en autonome functies.

Spierzwakte, als gevolg van de motorische neuropathie, afwijkingen in de huid en het onderliggend weefsel, die voor een gedeelte gerelateerd zijn aan autonome dysfunctie, en verminderde beweeglijkheid van de gewrichten resulteren allemaal in een abnormale drukbelasting van de voet. Tengevolge van de sensorische neuropathie reageert de patiënt niet adequaat op deze toegenomen biomechanische belasting, wat resulteert in schade aan de huid en het subcutane weefsel. Bij andere patiënten speelt een acuut trauma, dat niet gevoeld wordt door de patiënt, een centrale rol in de ontwikkeling van het neuropathische ulcus. In één studie was de trias neuropathie, voet deformiteiten en een klein trauma in meer dan 60% van de patiënten aanwezig, waaruit blijkt dat er niet spontaan wonden aan de voeten van patiënten met diabetes mellitus ontstaan. In het neuro-ischemische of het relatief zeldzame "pure" ischemische ulcus, speelt perifeer arterieel vaatlijden (PAV) een belangrijke rol in het ontstaan van ulcera en is het een belangrijke determinant van de uitkomst van het ulcus. Als er een neuro-(ischemisch) ulcus is ontstaan, genezen deze wonden langzaam, indien er geen goede drukontlasting van de wond plaatsvindt. Als ernstig perifeer vaatlijden aanwezig is genezen de wonden langzaam indien de gestoorde doorbloeding niet is verbeterd. Tenslotte veronderstellen verschillende studies dat er bij diabetes patiënten een intrinsiek defect in de wondgenezing aanwezig is. Glycosylering van het huidcollageen en mogelijk ook van andere matrixcomponenten leiden waarschijnlijk tot stoornissen in de afbraak van de matrix. Bovendien is de leukocytenfunctie (influx van leucocyten) verminderd bij mensen met diabetes en een slechte metabole controle, resulterend in onvoldoende chemotaxis, phagocytose en bactericide activiteit. De verminderde bactericide activiteit is mogelijke veroorzaakt door een toegenomen shunting van glucose door de "polyol pathway". Het is ook waargenomen dat de proliferatiecapaciteit van fibroblasten van diabetes patiënten, verkregen uit zowel gezonde huid als uit huid

---

ter plaatse van het ulcus, is verminderd. Het mechanisme van deze verminderde fibroblasten proliferatie is onduidelijk, maar berust mogelijk op een verminderde cellulaire respons op een of meer groeifactoren, zoals recent werd verondersteld door Loots et al (ongepubliceerde data).

In de dagelijkse klinische praktijk is het essentieel, dat voordat de behandeling wordt gestart, er een volledige evaluatie van het voetulcus plaatsvindt voor een goed verloop van het diagnostische proces en behandeling<sup>20</sup>. De clinicus zou de ulcus karakteristieken (plaats, grootte en diepte), de oorzaak van het ulcus (biomechanische evaluatie), de onderliggende pathologie (ischemie, neuropathie) en de mogelijke complicaties van het ulcus (infectie) moeten evalueren.

Zoals hierboven beschreven spelen vasculaire stoornissen een belangrijke rol in de pathogenese en het verloop van veel diabetische voetulcera. In ongeveer 45% van de diabetes patiënten met een voetulcus is perifeer vaatlijden aanwezig. Bij veel patiënten gaat de ziekte gepaard met weinig symptomen en heeft het een relatief mild beloop, maar bij andere leidt het tot gestoorde wondgenezing of zelfs progressief weefselverlies. Bovendien is het perifeer vaatlijden, in vergelijking met patiënten zonder diabetes mellitus, meer distaal in de benen gelokaliseerd en heeft het vaak een aggressiever verloop. In tegenstelling tot macrovasculaire afwijkingen wordt diabetische micro-angiopathie niet gezien als een belangrijke pathogenetische factor in het ontstaan van voetulcera. Daarentegen worden er stoornissen in de microcirculatie van de huid van diabetes patiënten gevonden, die mogelijk wel leiden tot een toegenomen gevoeligheid van de huid en die bovendien zouden kunnen bijdragen aan de gestoorde wondgenezing.

In de menselijke huid is de microcirculatie opgebouwd uit twee verschillende functionele eenheden. Eén deel bestaat uit de oppervlakkige capillairen in de dermale papilla, die de voeding van de huid en de basale cellen van de epidermis verzorgen. Het tweede element bestaat uit de sub-papillaire arteriolen en veneuze plexus, die met elkaar verbonden zijn door arterio-veneuze anastomoses (AVA). Deze zijn met name betrokken bij regulering van de lichaamstemperatuur (thermoregulering) en worden geïnnerveerd door sympatische zenuwen, in tegenstelling tot de capillairen die niet zijn geïnnerveerd. Verschillende studies hebben aangetoond dat de totale huiddoorbloeding is toegenomen bij diabetische polyneuropathie, ten gevolge van een toegenomen shunt flow door de sympatisch geïnnerveerde arterioveneuze anastomoses (AVA). Met de laser doppler fluxmetrie werd een toegenomen huiddoorbloeding gevonden in de top van de teen, een plaats waar veel AVA aanwezig zijn. Bij normale omgevingstemperatuur stroomt de meerderheid (80-90%) van de huiddoorbloeding door deze anastomoses. Sympatische stimulatie resulteert in vasoconstrictie van de anastomoses, waardoor de totale huiddoorbloeding

aanzienlijk daalt. Aan de andere kant, in pathologische omstandigheden, bijvoorbeeld na sympatische denervatie (wat het geval is bij diabetische polyneuropathie), neemt de basale huiddoorbloeding toe en leidt sympatische stimulatie niet langer tot een afname in huiddoorbloeding. Dit kan een verklaring zijn voor de warme en rode voeten bij patiënten met diabetes mellitus en polyneuropathie. Bij patiënten met Type 1 diabetes mellitus gaat polyneuropathie gepaard met een parallele toename van zowel AVA flow als nutritieve capillaire flow, bij patiënten met Type 2 diabetes is het effect van polyneuropathie op de microcirculatie onbekend. Daarom hebben wij in hoofdstuk 3 het effect van perifere polyneuropathie (PNP) op de microcirculatie van de huid van patiënten met Type 2 diabetes bestudeerd, in zowel de liggende houding als gedurende het afhangen van de benen. Zoals verwacht was de huidtemperatuur van de voet, die met name wordt bepaald door de thermoregulatorische huiddoorbloeding, toegenomen in patiënten met PNP, waarschijnlijk tengevolge van de auto-sympathectomie met opening van de AV-shunts. In gezonde personen gaat acute denervatie van een extremitet gepaard met een parallele toename van zowel de thermo-regulatorische als de capillaire huiddoorbloeding, wat impliceert dat er een nauwe associatie is tussen deze twee vaatbedden. Inderdaad vonden wij een correlatie tussen huidtemperatuur en capillaire doorbloeding (Capillary Blood flow Velocity, CBV) in patiënten met Type 2 diabetes mellitus zonder PNP. Daarentegen was de CBV liggend gemeten lager in patiënten met PNP in vergelijking met patiënten zonder PNP. Bovendien was de CBV omgekeerd gecorreleerd aan de Valk score, wat een klinische maat is voor de ernst van de PNP. Deze data duiden erop dat een toegenomen denervatie is geassocieerd met een toename in thermoregulatorische huiddoorbloeding en een progressieve afname van nutritieve huiddoorbloeding in patiënten met Type 2 diabetes. Deze "capillary steal" zou gerelateerd kunnen zijn aan een gestoorde vasodilatoire capaciteit in patiënten met Type 2 diabetes: het verlies aan sympatische vasoconstrictoire capaciteit zou kunnen resulteren in een afname in vasculaire weerstand in het thermoregulatorische vasculaire bed met daardoor shunting van bloed weg van het nutritieve vaatbed. Deze relatieve hypoperfusie in de nutritieve microcirculatie zou bij kunnen dragen aan de gestoorde wondgenezing bij patiënten met Type 2 diabetes mellitus en polyneuropathie.

Klinische studies veronderstellen dat oedeem een belangrijke factor is in de pathogenese en het resultaat van de behandeling van diabetische voet ulcera. Tijdens afhangen van het been stijgt de veneuze hydrostatische druk, wat resulteert in een vasoconstrictie van de precapillaire sfincters. Deze veno-arteriële reflex beperkt de toename in capillaire hydrostatische druk, de extravasatie van water en vervolgens vorming van weefseloedeem. Bij patiënten met ongecompliceerde Type 1 diabetes mellitus is de capillaire druk en de capillaire filtratie van water toegenomen. Bij patiënten met (ongecompliceerde) Type 2

---

diabetes wordt door de meeste onderzoekers een onveranderde capillaire druk en capillaire permeabiliteit voor water gevonden, hoewel in één (oudere) studie een afgenomen capillaire permeabiliteit van water werd gerapporteerd<sup>36</sup>. Gegevens over de invloed van polyneuropathie ontbreken echter. Daarom wordt in hoofdstuk 3 in aanvulling op de microcirculatorische parameters, ook de 'foot swelling rate' gemeten tijdens afhangen van de benen. Na verandering van de zittende houding naar een houding met afhangende benen, is de 'foot swelling rate' in de eerste 10 minuten na afhangen lager bij patiënten met polyneuropathie dan bij gezonde controle personen. Bovendien is de capillaire permeabiliteit van water gedurende deze periode omgekeerd gecorreleerd aan de Vaik score, wat aangeeft dat de ernst van de neuropathie bijdraagt aan dit fenomeen. De verminderde 'swelling rate' in onze neuropathische patiënten zou veroorzaakt kunnen zijn door een toegenomen arteriolaire vasoconstrictoire respons in de voet na afhangen van de benen, wat bij deze patiënten op hetzelfde moment werd aangetoond met de laser doppler fluxmetrie. Het mechanisme van deze toegenomen arteriolaire vasoconstrictie is onduidelijk, maar zou gerelateerd kunnen zijn aan de toegenomen gevoeligheid van de veno-arteriolaire reflex, die is ontstaan door chronische denervatie. Een alternatieve verklaring zou kunnen zijn dat reeds in het begin van de studie de interstitiële hydrostatische druk verhoogd was. Inderdaad werd in één eerdere studie een verhoogde interstitiële druk gevonden in patiënten met neuropathie, wat geleid zou kunnen hebben tot een verminderde capillaire permeabiliteit van water tijdens afhangen van het been. Tenslotte werd in zowel MRI als obductie studies gevonden dat polyneuropathie geassocieerd is met kwalitatieve en kwantitatieve verandering in de weke delen van de voet. Deze structurele veranderingen zouden de 'foot swelling rate' beïnvloed kunnen hebben. Additionele studies zijn nodig om meer inzicht te krijgen in deze processen.

Concluderend bevestigde de studie in hoofdstuk 3 dat PNP in Type 2 diabetes samenhangt met verschillende afwijkingen in de microcirculatie van de huid van de voet, gekenmerkt door een verminderde capillaire bloeddorstrooming, een toegenomen acute vasoconstrictie en een verminderde extravasatie van water nadat men rechtop is gaan zitten. Wij vonden de meest uitgesproken afwijkingen in patiënten met in de voorgeschiedenis een voetulcus, wat suggereert dat stoornissen in de microcirculatie van de huid kunnen bijdragen aan de gestoorde wondgenezing bij patiënten met diabetes mellitus en ulcera aan de voeten. De meest uitgesproken effecten van PNP op de microcirculatie van de huid werden gevonden in de zittende positie. Deze data impliceren dat bedrust in patiënten met Type 2 diabetes en neuropathie een negatief effect zou kunnen hebben op de nutritieve doorbloeding van de huid. Inderdaad vonden wij in de dagelijkse klinische praktijk dat sommige ulcera goed reageerde op het hervatten van

mobilisatie, onder voorwaarde dat er een goede drukontlasting van de wond plaatsvindt.

'Total contact casting' (gipstherapie) wordt gezien als de gouden standaard in de behandeling van patiënten met een oppervlakkig, niet geïnfecteerd, niet ischemisch plantair neuropathisch voetulcus. Recente studies hebben aangetoond dat ongeveer 55% van alle ulcera puur neuropatisch zijn, en dat ongeveer de helft van deze ulcera geïnfecteerd zijn. Daardoor voldoen minder dan 30% van de patiënten in de dagelijkse klinische praktijk aan deze criteria. Om die reden hebben wij, zoals beschreven in hoofdstuk 4, een prospectieve follow-up studie verricht naar de effectiviteit en veiligheid van gipstherapie in een breed scala aan patiënten. Alle opeenvolgende patiënten die de gipsoli bezochten, werden geïnccludeerd in deze studie. Zoals ook in andere studies werd aangetoond, bereikten wij goede helingspercentages (90% van de patiënten) bij patiënten met puur neuropatische ulcera. Een opmerkelijke bevinding was de zeer korte helingstijd bij deze laatste groep patiënten, met een mediane tijd-tot-genezing van 18 dagen. Een nieuwe bevinding was dat ook patiënten met een oppervlakkige infectie of matig perifeer vaatlijden effectief en veilig behandeld kunnen worden met gipstherapie. Een oppervlakkige infectie had geen effect op het genezingspercentage in deze studie en mild perifeer vaatlijden ging gepaard met een lichte daling, maar nog steeds goede genezingspercentages (69%). Maar bij patiënten met zowel mild perifeer vaatlijden als een oppervlakkige infectie werden slechte genezingspercentages bereikt. Voor deze patiëntengroep is gipstherapie ongeschikt en zal voor een andere vorm van drukontlasting gekozen dienen te worden. Er zijn slechts weinig studies verricht naar het effect van infectie op de uitkomst van (neuro-) ischemische diabetische voetulcera. Armstrong et al. toonden aan dat bij patiënten met zowel PAV als infectie meer amputaties werden verricht, maar in deze studie werden patiënten met ernstigere vormen van ischemie en ernstigere infecties geïnccludeerd. In een eerdere Maastrichtse studie werd gevonden dat relatief milde stoornissen in de perfusie kunnen bijdrage aan een matige penetratie van antibiotica, met daardoor een verminderde effectiviteit van de antibiotische therapie. In overeenstemming met (inter)nationale richtlijnen, worden patiënten met een oppervlakkige infectie in het academisch ziekenhuis Maastricht behandeld met een smal spectrum antibioticum. Wellicht zou in deze patiëntengroep (patiënten met een oppervlakkige infectie en PAV) een zo hoog mogelijke dosis antibioticum toegediend moeten worden. Ook werden bij patiënten met hielulcera slechte genezingspercentages waargenomen. Voor deze groep dient daarom gezocht te worden naar een alternatieve vorm van drukontlasting van de wond, bijvoorbeeld een gipsmodel met extra ruimte rondom de hiel. Helaas worden de loopmogelijkheden door een dergelijk gipsmodel enorm beperkt.



In onze studie werden drie verschillende gipsmodellen gebruikt. Enigszins verrassend lijkt een niet-afneembare gipschoen even effectief als een niet-afneembare conventionele 'total contact cast' (TCC) tot onder de knie. Aangezien onze studie niet gerandomiseerd was, zijn additionele studies nodig om te bepalen of dit patiëntvriendelijke schoenmodel even effectief is als de klassieke TCC. In de literatuur worden verschillende verklaringen gegeven voor het werkingsmechanisme van gipstherapie, zoals een verplaatsing van de druk van de voet naar de schacht van het gips en immobilisatie van het enkelgewricht. Zoals aangetoond in één eerdere studie, is het gedwongen gebruik van de TCC waarschijnlijk één van de belangrijkste determinanten van succes en inderdaad vonden wij met de afneembare gipsmodellen minder goede resultaten indien de patiënten meer dan 4 weken hiermee behandeld werden. Concluderend bleek 'total contact casting' een zeer effectieve behandeling te zijn bij een brede groep patiënten. Ondanks deze goede resultaten wordt deze therapie nog in zeer weinig centra toegepast, waarschijnlijk door de angst voor complicaties of door het tekort aan gekwalificeerd personeel. Wij vonden inderdaad een hoge incidentie van pre-ulcera (drukplekken), maar ernstige complicaties kwamen zelden voor. De lage complicatie ratio hangt mogelijk samen met de frequente controles van de patiënten.

Helaas neemt met ieder been dat behouden wordt, het aantal benen dat zou kunnen ulcereren toe en is het recidief ulcus een groot probleem geworden voor zowel de patiënt als het zorgsysteem. Recidief percentages van ongeveer 70% in 5 jaar zijn gerapporteerd in patiënten met neuropatische en neuro-ischemische voetulcera. Iedere ulcus episode gaat gepaard met aanzienlijke schade aan huid en onderliggende weefsels en met vorming van littekenweefsel na genezing. Dergelijke veranderingen zouden kunnen leiden tot een toenemende gestoorde wondgenezing met een afname van effectiviteit van de gipstherapie. In hoofdstuk 5 onderzochten we of patiënten met voetulcera herhaaldelijk met gipstherapie behandeld kunnen worden voor een recidief ulcus, zonder verlies van effectiviteit en/of veiligheid van de gipsbehandeling. Er werden geen verschillen in genezingspercentage en genezingssnelheid gevonden bij herhaaldelijk gipsen. Een genezingspercentage van 88% van alle ulcera werd bereikt met deze drukontlastende therapie. Er werd geen samenhang geconstateerd tussen herhaaldelijke toepassing van gipstherapie en een toename van complicaties; er werd een afname van het aantal complicaties gevonden. Daarbij dient wel te worden opgemerkt dat een selectie bias bijgedragen zou kunnen hebben aan het lage aantal complicaties in ons onderzoek. Het is mogelijk dat patiënten waarbij (serieuze) complicaties optraden niet langer behandeld werden met gipstherapie en dat patiënten waarbij goede resultaten werden behaald herhaaldelijk met gips behandeld werden. Bovendien hebben wij in onze studie niet het effect van gips op de mobiliteit, het spierverlies en de kwaliteit van leven bestudeerd.

Een opmerkelijke bevinding tijdens de follow-up periode was dat in 75% van de patiënten de ulcera op verschillende locaties op de voet optraden en dat slechts 25% van de patiënten één specifieke regio op de voet had waar de recidief ulcera optraden, wat impliceert dat indien er eenmaal een ulcus op een voet is ontstaan de gehele voet gevaar loopt. Een additionele bevinding was dat PAV geassocieerd leek te zijn met het krijgen van een recidief ulcus. Dit werd eerder door andere onderzoekers ook aangetoond. Edmonds et al. vonden toegenomen plantaire voetdrukken bij patiënten met neuro-ischemie. Mild PAV maakt waarschijnlijk de huid gevoeliger voor deze toegenomen biomechanische stress, maar indien een TCC is aangebracht zijn de genezingspercentages acceptabel. In bijna al onze patiënten werd na genezing van het ulcus aangepast schoeisel voorgeschreven. Desondanks kon in een te grote groep patiënten niet voorkomen worden dat er een recidief ulcus ontstond. Zoals beschreven in dit proefschrift zijn nieuwe technieken nodig voor de evaluatie en ontwikkeling van effectiever schoeisel. Daarnaast zouden effectieve educatie programma's ontwikkeld dienen te worden ter preventie van ulcus recidieven. Tenslotte zijn lange termijn studies nodig waarin de (kosten-) effectiviteit en recidiefpercentages van herhaaldelijke conservatieve gipstherapie, van chirurgische interventies voor reductie van biomechanische stress en revascularisatie procedures vergeleken worden. Totdat we kunnen beschikken over deze gegevens, impliceren onze data dat patiënten met neuropatische en neuro-ischemische voetulcera voor recidief ulcera behandeld dienen te worden met gipstherapie.

Diabetisch voetulcera zijn een zware belasting voor zowel de patiënt als zijn of haar omgeving. Ondanks het feit dat het ulcus op zichzelf vaak weinig symptomen geeft, zijn de consequenties van het ulcus zeer ingrijpend. In de meeste centra duurt het gemiddeld 11 weken totdat het ulcus genezen is, waarbij gedurende deze periode de mobiliteit sterk beperkt is. In ongeveer 50% van de patiënten treedt een infectie van het ulcus op en is een ziekenhuisopname vaak nodig voor optimale behandeling van deze infectie. Gedurende een ziekenhuisopname worden ook vaak invasieve therapiën, zoals een revascularisatie procedure (PTCA of bypass), een huidtransplantatie of een orthopedische (chirurgische) interventie toegepast. Daarnaast zijn diabetische voetulcera vaak geassocieerd met verschillende microvasculaire en macrovasculaire complicaties, zoals beschreven in hoofdstuk 2 en 4. Een voetulcus bij een patiënt met diabetes mellitus is vaak een teken dat door de ziekte diverse organen zijn aangedaan, is geassocieerd met een matige prognose, en met een mortaliteit tot 70% in de eerste 5 jaar. De kwaliteit van leven van deze patiënten kan beïnvloed worden door het ulcus, de complicaties van het ulcus, de behandeling van het ulcus, de behandeling van de diabetes en/of de aanwezigheid van comorbiditeit. Er zijn verschillende instrumenten om 'Health-Related-Quality of Life (HRQoL)' te meten. Het meest optimale is om zowel een generiek instrument als een ziekte specifiek instrument

---

te gebruiken om HRQoL te meten. Een generiek instrument maakt de vergelijking tussen verschillende ziekten mogelijk en houdt daarbij rekening met onderliggende pathologie en de aanwezigheid van comorbiditeit. Een ziekte specifiek instrument laat zowel de consequenties van het ulcus als ook de behandeling van het ulcus zien. Helaas was ten tijde van onze studie een ziekte-specifiek instrument niet beschikbaar. Onze studies in hoofdstuk 6 en 7 naar de HRQoL van diabetische voet patiënten zijn daarom uitgevoerd met twee verschillende generieke instrumenten. In de eerste studie werd de EQ-5D gebruikt. Dit is een zeer gebruikersvriendelijk generiek instrument om HRQoL te meten en kan door de patiënt zelf in een paar minuten worden ingevuld. We hebben voor dit instrument gekozen omdat het beter toepasbaar is bij grootschalig onderzoek in een grote groep patiënten dan de uitgebreidere SF-36 vragenlijst, die werd gebruikt in onze tweede studie. Bovendien is het met de EQ-5D mogelijk om zogenaamde 'quality-of-life-adjusted-live-years (qualy's)' te berekenen, die gebruikt kunnen worden in kosten-effectiviteit studies. Onze tweede HRQoL studie was onderdeel van een prospectieve, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde trial naar de effectiviteit en veiligheid van recombinant 'human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin)'. Een-en-tachtig verschillende centra in de Verenigde Staten en Europa deden mee aan deze studie.

In onze eerste studie, hoofdstuk 6, onderzochten wij de invloed van een ulcus en andere diabetes complicaties op de HRQoL van een patiënt met diabetes mellitus. Er werden drie groepen bestudeerd: patiënten met diabetes mellitus zonder en met een voetulcus behandeld door de diabetoloog en diabetespatiënten zonder voetulcera onder behandeling bij de huisarts. Diabetespatiënten met een voetulcus hadden een sterk verlaagde HRQoL, gemeten met de EQ-5D, maar deze afname was onder andere gecorreleerd aan onderliggende pathologie en overige diabetes complicaties. Multivariaat analyse liet zien dat neuropathie één van de meest belangrijke onafhankelijke determinanten van HRQoL was in de totale patiëntengroep. Omdat bijna alle patiënten met een voetulcus ook neuropathie hadden, was het niet mogelijk om cross-sectioneel het onafhankelijk effect van het ulcus te bepalen. In de dagelijkse klinische praktijk wordt neuropathie gezien als een relatief milde en asymptomatische diabetes complicatie. Er zijn slechts enkele studies verricht naar het effect van neuropathie op HRQoL. Ons inziens is er meer informatie nodig over zowel de fysieke als mentale consequenties van neuropathie en zouden additionele therapiën ontwikkeld dienen te worden om het ongemak van deze complicatie te verminderen. In het tweede gedeelte van deze studie werden er geen veranderingen in HRQoL gevonden na genezing van het ulcus, en de lage HRQoL, gemeten met de EQ-5D, kan daarom gezien worden als een uiting van een matige algehele gezondheidstoestand. Aan de andere kant zou de afwezigheid van een effect van genezing van het ulcus op de HRQoL verklaard kunnen worden door de keuze van het instrument, want de schaal van de

verschillende vragen van de EQ-5D lijkt ongeschikt en te beperkt om belangrijke veranderingen bij voetpatiënten op te vangen. Een voorbeeld is de schaal mobiliteit waarin de keuzemogelijkheden zich beperken tot 'geen problemen', 'aanwezigheid van problemen' en 'gekluiserd aan bed'. Omdat er bijna geen patiënten in de laatste categorie zullen vallen is de enige verandering in die schaal mogelijk van 'geen problemen' naar de 'aanwezigheid van problemen'. Tenslotte zou het aantal patiënten dat in deze studies is geïncludeerd te klein kunnen zijn om een effect van het ulcus te vinden.

Om toch de invloed van een actief voetulcus op de HRQoL van een diabetespatiënt te onderzoeken, hebben wij een tweede studie uitgevoerd met een sensitiever instrument (SF-36). Deze studie, waarin de HRQoL van diabetische voetpatiënten en hun verzorgers wordt gemeten, wordt beschreven in hoofdstuk 7. De SF-36 is een generiek instrument met een uitgebreidere scoringsschaal in vergelijking met de EQ-5D. Prospectieve studies hebben aangetoond dat dit instrument beter is om veranderingen in de loop van de tijd op te sporen. Diabetes mellitus patiënten met een voetulcus rapporteren een opvallend lage HRQoL op alle subschalen van de SF-36 en hun kwaliteit van leven is te vergelijken met patiënten met longkanker. Verder lijkt het voetulcus een onafhankelijk en relatief groot effect te hebben op de HRQoL van zowel de patiënt als zijn verzorger. Genezing van het ulcus resulteert in een sterke toename van de HRQoL in vergelijking met een progressieve afname van de HRQoL indien het ulcus blijft bestaan, bij zowel de patiënt als de verzorger van de patiënt. Patiënten met diabetische voetulcera ervaren de meeste problemen met de fysieke subschalen van de SF-36 vragenlijst. Het grootste verlies in HRQoL werd gevonden in schalen en items gerelateerd aan mobiliteit. Na genezing van het ulcus zijn de drukontlastende therapiën (hulpmiddelen) niet meer nodig en worden deze maatregelen gestaakt. Dit zou bijgedragen kunnen hebben aan de verbetering van de mobiliteit en aan de toename in HRQoL na genezing van het ulcus. Er zijn weinig data beschikbaar over de invloed van de verschillende drukontlastende therapiën op de HRQoL van de patiënt. Aanvullende studies zijn hiervoor nodig. In tegenstelling tot de patiënten, rapporteren de verzorgers de meeste problemen op schalen die betrekking hebben op de aanwezigheid van emotionele problemen bij de verzorger. Gedurende de tijd dat het ulcus van de patiënt aanwezig is, is er een progressief verlies in HRQoL bij de verzorger. Aan de andere kant trad er een sterke verbetering op in de subschaal die betrekking heeft op emotionele problemen, na genezing van het ulcus. Tenslotte was er een sterke correlatie tussen de HRQoL van de patiënt en zijn verzorger, implicerend dat veranderingen in de HRQoL van de verzorger waarschijnlijk zijn veroorzaakt door het ulcus van de patiënt. Deze data benadrukken dat het belangrijk is om de tijd tot genezing van het ulcus zo kort mogelijk te houden. Zoals eerder beschreven is er gedurende de aanwezigheid van het ulcus een risico op een infectie, een risico op een amputatie en is er een

---

progressief verlies in 'Health-Related-Quality of Life' van de patiënt, zoals aangetoond in onze studie beschreven in hoofdstuk 7. Daarom zouden er effectievere therapiën ontwikkeld dienen te worden die de genezingsijd zo kort mogelijk maken. Zolang het ulcus aanwezig is, is er ook een progressief verlies in HRQoL bij de verzorger van de patiënt. Deze verzorgers spelen een essentiële rol in het leven van diabetische voetpatiënten. In de moderne tijd waarin wij leven, staan kostenbesparingen in de gezondheidszorg hoog op de agenda van politici, derhalve zijn deze (onbetaalde) verzorgers ook vanuit kosteneffectiviteit zeer belangrijk. Daarom zou er, tijdens de drukke voetepoli's, meer tijd en aandacht gegeven dienen te worden aan de rol die de verzorgers spelen bij de behandeling van de voetulcera van de patiënt, en aan de zware emotionele last die deze zorg met zich meebrengt.

In het licht van de continue groeiende groep mensen met diabetes mellitus, blijven voetproblemen een groot probleem in de zorg. Het aantal patiënten dat op een relatief jonge leeftijd Type 2 diabetes mellitus ontwikkelt, zal stijgen en daardoor zullen zij tijdens het verloop van hun ziekte vaker geconfronteerd worden met de aanwezigheid van neuropathie. Hierdoor zal het aantal patiënten toenemen dat neuropathische voetulcera ontwikkelt in een fase in hun leven waarin zij nog zeer actief zijn en vaak deelnemen aan de arbeidsmarkt. Aan de andere kant worden wij gemiddeld steeds ouder en neemt met deze veroudering de kans op het ontwikkelen van perifeer vaatlijden toe, waardoor er in de toekomst meer patiënten met (neuro-) ischemische voetulcera zullen zijn. Daarom is het zeer belangrijk om te blijven werken aan het ontwikkelen van nieuwe therapieën die voetulcera voorkomen en de uitkomst van een voetulcus verbeteren. De resultaten van de studies die in dit proefschrift beschreven worden hebben een aantal implicaties voor de dagelijkse zorg van diabetespatiënten met voetproblemen. We hebben aangetoond dat in patiënten met polyneuropathie een aantal afwijkingen in de microcirculatie aanwezig zijn die gecorreleerd zijn aan de ernst van de zenuwschade, en dat deze stoornissen het meest uitgesproken zijn in patiënten met een voetulcus in de medische voorgeschiedenis. Aanvullend onderzoek is nodig om het effect van deze microcirculatoire stoornissen op de wondgenezing te onderzoeken en om te onderzoeken of deze stoornissen verholpen kunnen worden met specifieke therapieën. Onze studies over gipstherapie bij plantaire voetulcera benadrukken de goede resultaten van deze therapie bij een gevarieerde groep patiënten. In een recent Europees onderzoek bij gespecialiseerde voetklinieken bleek dat ook in deze centra gipstherapie niet vaak werd toegepast (the Eurodiale group, ongepubliceerde data). We zullen moeten proberen om gipsbehandeling voor meer patiënten mogelijk te maken door wereldwijd meer gipspoliklinieken te starten. Daarnaast zullen er aanvullende studies verricht dienen te worden naar het effect van alternatieve drukontlastende therapieën, zoals opblaasbare niet-afneembare casts en de gipsenschoen, zoals ontwikkeld in ons

centrum. Ondanks vele preventieve maatregelen kunnen recidief ulcera vaak niet voorkomen worden, en ondanks het feit dat deze patiënten steeds met gipstherapie behandeld zouden kunnen worden, zijn effectievere preventieve therapiën nodig. Zulke preventieve inspanningen zijn meestal gericht op verbetering van de biomechanische drukbelasting van de voet. Echter, aangezien het merendeel van onze patiënten met recidief ulcera ook leed aan perifeer vaatlijden zullen er strategieën ontwikkeld moeten worden om de weefsel perfusie bij deze patiënten te verbeteren. Dit proefschrift laat zien dat voetulcera en de behandeling van het ulcus een grote invloed hebben op de kwaliteit van leven van zowel de patiënt als zijn verzorger: deze effecten op kwaliteit van leven dienen in acht genomen te worden bij de ontwikkeling van nieuwe therapiën. De slechte kwaliteit van leven van patiënten met een diabetisch voetulcus wordt deels verklaard door het ulcus zelf en deels door de onderliggende pathologie, met name neuropathie. Er is duidelijk aanvullend onderzoek nodig om te bepalen welke factoren verantwoordelijk zijn voor het verlies van kwaliteit van leven bij diabetische neuropathie en daarna zouden nieuwe behandelingstechnieken ontworpen dienen te worden. Tenslotte is de mortaliteit onder deze patiënten zeer hoog en is het wenselijk om nieuwe strategieën te ontwikkelen om de prognose van deze patiëntengroep te verbeteren.

