De topische behandeling voor diabetische voetulcera

Dr Jordy Wouters, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof Dr Bert Aertgeerts, Katholieke Universiteit Leuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2023 – 2024

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.
Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Inhoudsopgave

1. ABSTRACT 1

2. INLEIDING 2

3. METHODES 4

3.1 IDENTIFICATIE VAN DE STUDIES 4
3.2 SELECTEREN VAN DE STUDIES 4
3.3 PRIMAIRE EINDPUNTEN 5
3.4 SECUNDAIRE EINDPUNTEN 5
3.5 RISICO OP BIAS IN DE STUDIES 5

4. RESULTATEN 6

4.1 SELECTIE VAN DE STUDIES 6
4.2 BESCHRIJVING VAN DE STUDIES 6
4.2.1 Score op de Newcastle-Ottwa schaal (cohort studies) 7
4.2.2 Score op de Modified Jadad schaal (RCT) 7
4.3 RESULTATEN PER TYPE VERBAND 13
4.4 ALGEMENE CONCLUSIE 15

5. DISCUSSIE 16

5.1 ALGEMENE DISCUSSIE 16
5.2 HUIDIGE RICHTLIJNEN IN COMBINATIE MET DE RESULTATEN IN DE HUIDIGE STUDIE LEIDEND TOT EEN PRAKTISCHE RICHTLIJN VOOR DE EERSTE LIJN 17

6. BIJLAGEN: 19

6.1 DIAGNOSTIEK VAN ISCHEMISCHE ETIOLOGIE BIJ EEN DIABETISCH VOETULCUS 19
6.2 RISICO OP INFECTIE VAN EEN DIABETISCH VOETULCUS 20

7. BRONNEN: 21

1. Abstract

Achtergrond:
Diabetes is een prevalente aandoening binnen de Belgische bevolking. Geschat wordt dat ongeveer 6.6% Belgen diabetes heeft. Diabetes veroorzaakt door de nederzetting van glucose in de bloedvaten zowel macro- als microvasculaire complicaties, waaronder een diabetisch voetulcus. De IWDF (*International Workgroup of the Diabetic Foot*) publiceert om de vier jaar een richtlijn met betrekking tot de prevalentie, preventie en behandeling van de diabetische voet. De NHG (Nederlandse Huisartsen Genootschap) publiceerde een multidisciplinaire richtlijn met betrekking tot de diabetische voet. Er is echter tot op heden nog geen masterproef of richtlijn gepubliceerd die een bewijskracht levert voor de effectiviteit van de verscheidene topische behandelingen van een diabetisch voetulcus. Wij trachten met deze systematische review een overzicht te bieden van de topische behandeling van een diabetisch voetulcus.

Methodes:
Deze review werd uitgevoerd en gerapporteerd volgens de huidige PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) richtlijnen. Er werd initieel een PICO gekozen. Patiënten: 18-plus jarige patiënten met diabetes mellitus; interventies: topische behandeling van de diabetische voet (honing dressing, alginaat dressing, hydrogel dressing, carboxymethylcellulose dressing, schuim dressing, negatieve druk therapie); controles: standaard therapie; outcome: primaire eindpunten (aantal ulceraties geheeld binnen periode/tijd tot heling van de ulceraties). Er werd gezocht in de databases MEDLINE en Embase van september 2022 tot en met januari 2023. De primaire eindpunten waren: het aantal ulceraties dat heelt binnen een bepaalde termijn van behandeling en de termijn tot volledige heling van een ulcus optreedt. De indentificatie, selectie en beoordeling van de studies werd uitgevoerd door één auteur.

Resultaten:
Uit 1059 studies werden er 25 artikels geïncludeerd in deze review. Tweeëntwintig van de 25 studies zijn gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies. Drie van de 25 studies zijn cohort studies. De geïncludeerde studies hadden allemaal matige tot hoge kwaliteit volgens de *Newcastle-Ottowa scale* en de *Modified Jadad scale*. De resultaten van de eindpunten werden opgedeeld per type verband. Schuimverbanden met zilver, hydrogelverbanden, gewone schuimverbanden en alginaatverbanden geven meestal een resultaat over respectievelijk gemiddeld zeven, tien, zeven en zeven weken. Het hoogste helingspercentage wordt bereikt met honingverbanden waarbij volledige heling gemiddeld drie weken duurt. Schuimverbanden met zilver leveren het laagste helingspercentage, maximum 31%.

Discussie:
Er is een sterke heterogeniteit qua populatie en beschrijving van de resultaten in de verschillende studies, waardoor een meta-analyse van de resultaten niet mogelijk is. In de studies werd niet steeds rekening gehouden met: de etiologie, de invloed van beweging en *pressure offload devices* op de heling en de bacteriële load van een ulcus. Dit zijn allemaal factoren die de primaire eindpunten beïnvloeden. Op het einde van deze review wordt er een vergelijking gemaakt tussen de resultaten uit deze review en de multidisciplinaire richtlijn ‘diabetische voet’ van NHG, leidend tot een gecombineerde richtlijn voor de topische behandeling van een diabetisch voetulcus in de eerste lijn.

2. Inleiding

Diabetes is een prevalente aandoening binnen de Belgische bevolking. Er is een geschatte prevalentie van 6.6% in België. (1) Deze prevalentie lijkt zelfs tien procent te zijn doordat één derde van de patiënten niet bewust is van zijn onderliggende aandoening. (1) De prevalentie zal alleen maar toenemen naar de toekomst toe door de vergrijzing van de Belgische bevolking. (1) Naar schatting zullen tegen 2040 meer dan 600 miljoen patiënten diabetes hebben en zal 80% hiervan in een ontwikkelingsland wonen. (2) De succesvolle behandeling van diabetes lijdt tot een belangrijke toename in de levensverwachting van diabetespatiënten. (3) Dit in combinatie met de toegenomen prevalentie lijdt tot een absolute toename van diabetes complicaties in de toekomst. (3)

Diabetes veroorzaakt door de nederzetting van glucose in de bloedvaten zowel macro- als microvasculaire complicaties waaronder: ischemisch hartlijden, perifeer vaatlijden, nefropathie, retinopathie en neuropathie. (4) Door de verminderde gevoeligheid (neuropathie) en de vertraagde wondheling (perifeer vaatlijden) hebben mensen met diabetes een verhoogd risico op voetulcera en statiekafwijkingen van de voet. (4) Een studie uit het Verenigd Koninkrijk concludeerde dat elk jaar twee procent van de diabetespatiënten een diabetische voet ontwikkelt. (5) België heeft zelfs de hoogste incidentie van diabetische voet ulcera wereldwijd. (6) Uit observationele studies blijkt dat slechts 50% van de ulcera helen binnen de zes maanden zonder tussenkomst van chirurgie en dat zelfs twee op de drie ulcera nooit zal helen. (7,8) Hierdoor is een diabetisch voetulcus vaak een chronische wonde die een ingangspoort vormt voor infecties en door perifeer vaatlijden moeilijk heelt. (7) Bijgevolg zal één op de tien voetulcera lijden tot een majeure amputatie. (8)

Ulceratie of destructie van weefsel onder de malleoli bij mensen met (eerder) vastgestelde diabetes wordt een diabetische voet genoemd. (9) Een diabetische voet wordt gemedieerd door het diabetisch perifeer vaatlijden en de diabetische neuropathie. (3) Een ulcus wordt gedefinieerd als een onderbreking van minimaal de epidermis en een stuk van de dermis van de huid. (9) Diabetische voetulcera worden beschreven volgens de Wagner classificatie die de mate van weefselverlies beschrijft: graad 0 (pre- of postulceratieve laesie), graad 1 (ulceratie van de epidermis of epidermis en dermis), graad 2 (ulcera in contact met een gewrichtskapsel of pees), graad 3 (diepe ulceratie met osteiitis), graad 4 (beperkt voet gangreen) en graad 5 (volledig voet gangreen). (10) Echter, de lokalisatie, uitlokkende factor en infectierisico worden hierbij niet beschreven. (11) Bijgevolg zijn er andere meer praktische classificatiesystemen ontwikkeld om de prognose in te schatten, waaronder het SINBAD (*Sensation-Infection-Arteriopathy-Area-Depth*) en UT (*university of Texas*) systeem. (12,3)

Elke vier jaar publiceert IWDF (*International Workgroup of the Diabetic Foot*) richtlijnen met betrekking tot het voorkomen, de preventie en behandeling van de diabetische voet. De laatste update dateert van 2019. In 2015 werd er in de *Cochrane database* een systematische review gepubliceerd die meta analyses tot 2013 includeerde die de effectiviteit van topische behandelingen voor diabetische voetulcera onderling vergeleek. (3) De NHG (Nederlandse Huisartsen Genootschap) publiceerde een multidisciplinaire richtlijn ‘diabetische voet’ voor de eerste lijn, doch er werd hierbij geen vergelijking gemaakt tussen de verschillende topische behandelingen voor de diabetische voet. (13)

Tot op heden zijn er nog geen masterproeven of richtlijnen ontwikkeld voor de eerste lijn die een overzicht bieden van de bewijskracht van effectiviteit voor de topische behandeling van de diabetische voet.

Deze masterpaper heeft als doel om een overzicht te bieden van de effectiviteit van topische behandelingen voor de diabetische voet in de eerste lijn.

3. Methodes

Deze systematische review werd uitgevoerd en gerapporteerd volgens de RISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) richtlijnen. (14) Alle stadia van studie identificatie, studie selectie, bias beoordeling en data-analyse is uitgevoerd door één auteur (J.W).

3.1 Identificatie van de studies

Een systematisch literatuuronderzoek werd uitgevoerd uit in de databases MEDLINE en Embase om studies te vinden die de effectiviteit van topische behandelingen voor de diabetische voet binnen de eerste lijn onderzoekt. Alvorens de identificatie te starten werd er een PICO gekozen. Patiënten: 18-plus jarige patiënten met diabetes mellitus; interventies: Topische behandeling van de diabetische voet (honing dressing, alginaat dressing, hydrogel dressing, carboxymethylcellulose dressing, schuim dressing, negatieve druk therapie); controles: standaard therapie; outcome: primaire eindpunten (aantal ulceraties geheeld binnen periode/tijd tot heling van de ulceraties).
Er werden verschillende combinaties van MESH-termen en niet-MESH-termen gebruikt om te zoeken in de databases. Er is geen restrictie onder de vorm van publicatiejaar of taal. De identificatie startte in september 2022 en eindigde in januari 2023.

Gebruikte combinaties van MESH-termen en niet-MESH-termen:
Diabetic foot (MESH) AND hydrocolloid bandages (MESH) AND treatment outcome (MESH): 21 resultaten
Diabetic foot (MESH) AND hydrocolloid bandages (MESH): 62 resultaten
Diabetic foot (MESH) AND hydrocolloid (niet-MESH): 191 resultaten
Diabetic foot (MESH) AND hydrofiber (niet-MESH): 9 resultaten
Diabetic foot (MESH) AND occlusive dressing (MESH) AND treatment outcome (MESH): 14 resultaten
Diabetic foot (MESH) AND occlusive dressing (MESH): 56 resultaten
Diabetic foot (MESH) AND silver (MESH) AND treatment outcome (MESH): 21 resultaten
Diabetic foot (MESH) AND silver (MESH): 28 resultaten
Diabetic foot (MESH) AND silver (niet-MESH): 84 resultaten
Diabetic foot (MESH) AND honey (niet-MESH): 31 resultaten
Diabetic foot (MESH) AND honey (MESH) AND treatment outcome (MESH): 6 resultaten
Diabetic foot (MESH) AND honey (MESH): 25 resultaten
Diabetic foot (MESH) AND alginate (niet-MESH): 59 resultaten
Diabetic foot (MESH) AND foam (niet-MESH): 70 resultaten
EMBASE: diabetic foot AND wound dressing AND treatment outcome: 382 resultaten

3.2 Selecteren van de studies

Enkel studies die de primaire of secundaire eindpunten bestuderen, worden geïncludeerd in deze systematische review. Zowel gerandomiseerde gecontroleerde studies als prospectieve cohortstudies worden geïncludeerd in deze review.
De exclusiecriteria zijn: andere systematische reviews en meta-analyses, in-vitro studies, editorials, expert opinies, studies die geen van de primaire of secundaire eindpunten bestudeerd of studies waaruit de data voor de primaire of secundaire eindpunten niet geëxtraheerd kon worden.

3.3 Primaire eindpunten

De primaire eindpunten bestuderen de effectiviteit van een topische behandeling op de heling van de diabetische voet. De onderstaande primaire eindpunten worden gekozen:

- Het aantal ulceraties die geheeld zijn binnen een bepaalde termijn van behandeling waarbij heling wordt gedefinieerd als een subjectief waargenomen volledige heling door de verschillende onderzoekers uit de geïncludeerde studies.
- De tijd tot volledige heling van de ulceraties waarbij heling wederom wordt gedefinieerd als een subjectief waargenomen volledig heling door de verschillende onderzoekers uit de geïncludeerde studies.

3.4 Secundaire eindpunten

De onderstaande secundaire eindpunten worden gekozen:

- De absolute of relatieve (in vergelijking met de oppervlakte voor de start van de behandeling) afname van de ulcus oppervlakte doorheen de tijd
- De wond gerelateerde en behandeling gerelateerde complicaties. Dit omvat onder andere: infectie, pijn bij het verversen van het verband
- Het aantal amputaties na of tijdens de behandeling

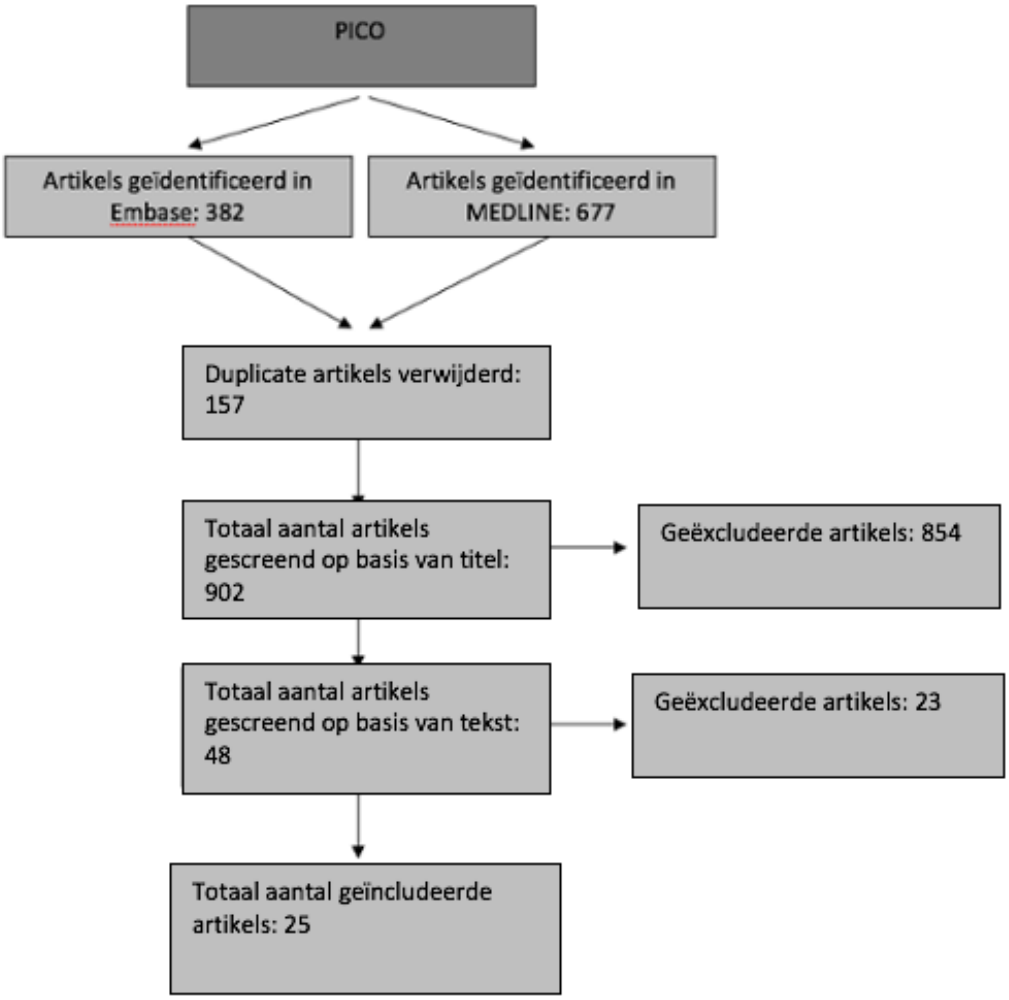
3.5 Risico op bias in de studies

Het risico op bias in gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies wordt bepaald door de *Modified Jadad* schaal. (15) Aan elke studie wordt een score van acht punten toegekend. Een score betekent: 0-3: lage kwaliteit, 4-8: hoge kwaliteit. Het risico op bias in de cohortstudies wordt bepaald door middel van de *Newcastle-Ottowa* schaal. (15) Aan elke studie kan een score van negen punten worden toebedeeld. Een score betekent: >= 7: hoge kwaliteit, 4-6: matige kwaliteit, 0-3: lage kwaliteit. (15)
Doordat er geen retrospectieve studies zijn geïncludeerd wordt het risico op *recall* en selectie bias verminderd.

4. Resultaten

4.1 Selectie van de studies

Een totaal van 1059 studies werd geselecteerd in de zoekmachines EMBASE en MEDLINE. Na screening van de studies op basis van de titels, inclusief de duplicaten, bleven er slechts 48 over. Negentien studies werden geëxcludeerd. Nadien werden de 48 studies gescreend met behulp van hun volledige tekst. Deze systematische review includeert uiteindelijk 25 artikels. Een volledig overzicht vindt u in figuur 1.



Figuur 1: identificatie en selectie van de studies

4.2 Beschrijving van de studies

Een overzicht van de beschrijving van de studies vindt u in tabel 1.
Tweeëntwintig van de 25 studies zijn gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies. Drie studies zijn prospectieve cohortstudies. Twintig studies beschreven het primaire eindpunt ‘aantal ulceraties geheeld binnen een voorzienbare tijd’.
De follow-up periode verschilde van studie tot studie: uiteenlopend van tien dagen tot zes maanden. De etniciteit van populatie van de studies was uiteenlopend. De geïncludeerde patiënten waren telkens van middelbare leeftijd.

4.2.1 Score op de Newcastle-Ottwa schaal (cohort studies)

Studie	*Score*
G Rayman	6/9
A Shukrimi	5/9
M Abdelatif	7/9

Eén studie was van hogere kwaliteit. Twee studies waren van middelmatige kwaliteit.

4.2.2 Score op de Modified Jadad schaal (RCT)

Studie	*Score*
E B Jude	5/8
W J Jeffcoate	8/8
K C Münter	5/8
A Veves	5/8
G E Djavid	5/8
D'Hemecourt	6/8
JL Jenssen	6/8
Yo Markevich	6/8
M Nasiri	8/8
Y S Kuo	6/8
J-A Jung	5/8
J D Lalau	6/8
V M Donaghue	4/8
A V Kamaratos	5/8
M Imran	5/8
S Zimny	4/8
J D Blackman	4/8
N R Baker	6/8
A V M Foster	4/8
M Lee	5/8
A Whalley	4/8
G H Roberts	4/8

Al de studies waren beschreven als gerandomiseerd, doch slechts twee studies hadden een geschikte randomisatieprocedure. Bij de andere studies was randomisatie niet beschreven of was de procedure ongeschikt. Al de studies waren tevens beschreven als geblindeerd, doch slechts drie studies hadden een geschikte blinderingsprocedure. Op andere punten scoorden deze studies dan wel weer goed.

EERSTE AUTEUR	GROEP A (AANTAL PATIËNTEN)	GROEP B (AANTAL PATIËNTEN)	GROEP C (AANTAL PATIËNTEN)	WAGNER GRAAD	FOLLOW-UP PERIODE	ETIOLOGIE ULCUS	TYPE PATIËNT	LEEFTIJD VAN PATIËNTEN	PLANTAIR VS NON-PLANTAIR ULCUS	LAND VAN STUDIE
E B JUDE 2007 (16)	Aquacel Ag (67)	Algosteril calciumalginaat (67)	/	1/2	8 weken	Aquacel Ag: neuroischemisch 13 Neuropathisch 54 Algosteril: Neuroischemisch 20 Neuropathisch: 47	HB1AC <12, geen inadequate arteriële perfusie (EAI <0.8), a priori antibiotica therapie <7d	Aquacel Ag: 58.9 +- 12.6 Algosteril: 61.1 +- 11.4	Aquacel Ag: 44 VS 23 Algosteril: 47 VS 20	VK
W J JEFFCOATE 2009 (17)	Niet-inklevend verband (106)	Jodium (108)	Aquacel (103)	1	24 weken	/	Geen inadequate arteriële perfusie (EAI < 0.7), zonder infectie waarvoor nood aan antibiotica	Niet-inklevend verband: 61.9 +- 12.8 Jodium: 58.8 +- 13.2 Aquacel: 59.5 +- 11.5	201 VS 109	VK
K C MÜNTER 2006 (18)	Contreet schuimverband (326)	Droog aseptisch verband (293)	/	1/2/3	4 weken	/	Geen grens op HbA1C, geen infectie	Contreet: 69.8 +- 13.7 DAV: 68.8 +- 14.1	/	VK, Duitsland, Denemarken, België, Slovenië, Brazilië, Italië en Canada
G RAYMAN 2005 (19)	Contreet schuimverband (27)	/	/	1/2	6 weken	Neuroischemisch 5 Neuropathisch: 22	Geen grens op HbA1c, geen inadequate arteriële perfusie (teen druk > 30mmHg), geen infectie	62 (31 – 84)	/	VK, Denemarken, Litouwen

A VEVES 2002 (20)	Promogran verband (138)	Nat gaasverband (138)	/	1/2	12 weken	/	Geen grens op HbA1c, geen adequate arteriële perfusie (oscillometrie > 1U), geen infectie	Promogran: 58 (23 – 85) Nat gaasverband: 59 (37 – 83)	/	VS
G E DJAVID 2020 (21)	Chitosan/collageen hydrogel verband (/)	Nat gaasverband (/)	/	1/2	20 weken	Neuropathisch: 61	Geen grens op HbA1c, enkel neuropathische ulcera	/	/	Iran
D'HEMECOURT 1998 (22)	Hydrogel verband (70)	Beclapermin gel (34)	/	3/4	20 weken	/	Geen grens op HbA1c, geen infectie	/	/	VS
J L JENSEN 1998 (23)	Carrasyn hydrogel (14)	Nat gaasverband (17)	/	2	16 weken	/	Geen grens op HbA1c, geen infectie	/	/	VS
YO MARKEVICH 2000 (24)	Hydrogel verband	Larven therapie	/	/	10 dagen	/	Geen grens op HbA1c, geen infectie	/	/	/
M NASIRI 2015 (25)	Olijfolie (15)	Nat gaasverband (15)	/	1/2	4 weken	Olijfolie: Ischemisch: 4 Neuropathisch: 11 Nat gaasverband Ischemisch: 4 Neuropathisch: 11	Geen grens op HbA1c, geen wondes op drukpunten van de voet, infectieus en non-infectieus	Olijfolie: 53.8 +- 1.3 Nat gaasverband: 52.6 +- 9.13	Olijolie: Plantair: 2 Non-plantair: 13 Natgaasverband: Plantair: 2 Non-plantair: 13	Iran
Y S KUO 2012 (26)	Topische crème P. amboinicus (Lour.) Spreng. (Lamiaceae) en C. asiatica (L.)	Aquacel (12)	/	3	4 weken	/	HBA1C <10%, geïnfecteerde en niet-	Topische crème: 75.5 (50 – 82)	/	Taiwan

	Urban (Umbelliferae) (12)						geïnfecteerde wonden	Hydrovezel colloïd verband: 69.5 (59 – 79.5)		
J-A JUNG 2006 (27)	Hoog hydrofiel polyurethraan schuimverband (137)	Nat gaasverband (71)	/	/	12 weken	/	HbA1C <10%, geen geïnfecteerde wonden	/	/	Korea
J D LALAU 2002 (28)	Alginaat verband (39)	Vaseline gaasverband (38)	/	/	6 weken	Enkel neuropathische en neuro-ischemische wonden	HbA1C <10%, geen geïnfecteerde wonden, P02 >30 mmHg	Alginaat verband: 60.8 +- 10.7 Vaseline gaasverband: 63.5 +- 12.8	/	Frankrijk
V M DONAGHUE 1998 (29)	Collageen alginaat verband (50)	Nat gaasverband (25)	/	1/2/3	8 weken	/	Leeftijd > 21 jaar, goede doorbloeding onderste ledematen (niet verder gedefinieerd)	/	/	VS
A SHUKRIMI 2008 (30)	Honing (15)	Jodium + nat gaasverband (15)	/	2	/	/	Geen grens op Hb1AC, P02 > 30mmHg	52.1	/	Maleisië
A V KAMARATOS 2014 (31)	Honing (32)	Droog aspetisch verband (31)	/	1/2	16 weken	Neuropathische ulcera	Geen grens op HbA1C, EAI groter of gelijk dan 0.9, gekoloniseerde wonden (geen AB noodzakelijk in honing, 5 patiënte,n AB noodzakelijk in controle groep)	Honing: 56 +- 14 Droog aseptisch verband: 57 +- 15	/	Griekenland

M ABDELATIF 2008 (32)	PEDYPHAR (gelei met panthenol) gel (6)	/	/	1/2/3/4/5	6 maanden	Neuropathische ulcera	/	/	/	Egypte
M IMRAN 2015 (33)	Honing (179)	Nat gaasverband (169)	/	1/2	120 dagen	Neuropathische ulcera	HbA1C <7%, EAI > 0.7, geen geïnfecteerde wonden	Honing: mediaan 54 (47 – 64) Nat gaasverband: Mediaan 54 (47 – 63)	/	Pakistan
S ZIMNY 2003 (34)	Schuimverband (24)	Conventionele therapie (druk reducerende therapie) (30)	/	1/2	10 weken	Neuropathische ulcera	Geen grens op HbA1C, geen geïnfecteerde wonden	/	/	Duitsland
J D BLACKMAN 1994 (35)	Polymeer semipermeabel verband (9)	Nat gaasverband (9)	/	1/2	2 maanden	/	Geen grens op HbA1C, geen geïnfecteerde wonden	Polymeer semipermeabel verband: 51 +- 4 Nat gaasverband: 59 +- 5	/	VS
N R BAKER 1993 (36)	Calcium alginaat verband (10)	Schuimverband (10)	/	/	12 weken	Neuropathische ulcera	Geen grens op HbA1C, geen geïnfecteerde wonden,geen perifeer vaatlijden (niet gedefinieerd)	/	Plantaire ulcera	VK
AVM FOSTER 1994 (37)	Calcium alginaat (15)	Schuimverband (15)	/	1/2	8 weken	Neuropathische ulcera	Geen grens op HbA1C, geen geïnfecteerde wonden,	/	/	VK

M LEE 2016 (38)	Healoderm (hyaluronzuur hydrogel) (13)	Conventionele therapie (12)	/	1/2	12 weken	Neuropathische ulcera	Geen grens op HbA1C, geen geïnfecteerde wonden, leeftijd > 21 jaar, geen perifeer vaatlijden (TcP02 > 30mmHg of voelbare pulsaties a dorsalis pedis en/of a tibialis posterior)	Healdoerm: 57.08 + - 13.92 Conventioneel: 57.58 +- 13.01	Plantair: Healoderm: 8 Conventioneel: 6 Niet-plantair: Healoderm: 5 Conventioneel: 6	Korea
A WHALLEY 2001 (39)	Purilon hydrogel (33)	Intrasite hydrogel (33)	/	1/2	10 weken	Neuropathische ulcera	/	/	/	Spanje, UK, Litouwen, België
G H ROBERTS 2001 (40)	Schuimverband (14)	Nat gaasverband (16)	/	1/2	13 weken	Neuropathische ulcera	Geen grens op HbA1C, perifeer vaatlijden (EAI >0.8)	/	/	VK

Tabel 1: Beschrijving van de studies

4.3 Resultaten per type verband

Schuimverband met zilver (tabel 2)

Slechts drie van de 25 studies beschreven het effect van een zilververband. Het aantal ulceraties dat heelt met een zilververband is toch eerder beperkt en is maximum 31.3%. De relatieve afname van het ulcus oppervlakte is in de drie studies vergelijkbaar: 50 tot 58.1%. Slechts één studie beschrijft het aantal complicaties en de gemiddelde tijd nodig tot volledige heling..

Hydrogel verband (tabel 3)

Negen van de 25 studies beschrijven het effect van een hydrogel verband. De mediaan van het aantal ulceraties dat heelt met een hydrogel verband is 66.5%. De tijd tot voledige heling wordt slechts beschreven door twee studies, doch beide studies geven eerder een vergeijkbaar resultaat. Twee studies hebben eerder een vergelijkbaar aantal complicaties.

Schuimverband (tabel 4)

Negen van de 25 studies beschrijven het effect van een schuimverband. De mediaan van het aantal ulceraties dat heelt met een schuimverband is 61.5% De mediaan van de tijd tot volledige heling is 50 dagen.

Alginaat verband (tabel 5)

Vijf van de 25 studies beschrijven het effect van een alginaat verband. Drie studies hebben eerder een vergelijkbaar aantal ulceraties die geheeld zijn. Het gemiddelde procent van ulceraties die geheeld zijn van deze drie studies is 47%. De tijd tot volledige heling is eerder vergelijkbaar.

Desinfecterende verbanden (tabel 6)

Vier van de 25 studies beschrijven het effect van een desinfecterend verband. Het aantal ulceraties dat heelt heeft een non-Gaussiaan verdeling, als we geen onderscheid maken tussen inadine en honing. De mediaan van het aantal ulceraties dat heelt met een desinfecterend verband is 76%. Als we echter inadine verbanden buiten beschouwing laten, dan kent het aantal ulceraties dat heelt geen non-Gaussiaan verdeling meer en is het gemiddelde van het aantal ulceraties dat heelt met een honing verband 86.5%.

Studie	Gebruikte wondzorg	# ulceraties geheeld	Gemiddelde tijd tot volledige heling	Relatieve of absolute afname van ulcus oppervlakte	# complicaties	# amputaties
E B Jude	Aquacel Ag	31.3%	52.6 d	58.1%	37%	/
K C Münter	Contreet	/	/	50%	/	/
G Rayman	Contreet	14.8%	/	56%	/	/

Tabel 2: Resultaten van schuimverbanden met zilver

Studie	Gebruikte wondzorg	# ulceraties geheeld	Tijd tot volledige heling	Relatieve of absolute afname van ulcus oppervlakte	# complicaties	# amputaties
G E Djavid	Chitoson/collagen matrix	60%	/	54.4%	/	/
D'Hemecourt	Sodium carbocymethyl cellulose gel	35.7%	/	/	27%	/
L S Jenssen	Hydrogel	79%	10.3 w	/	21.4%	0%
YO Markevich	Hydrogel	3%	/	/	/	/
M Nasiri	Olijfolie	73.3%	/	54.7%	0%	/
Y S Kuo	Topische crème P. amboinicus (Lour.) Spreng. (Lamiaceae) en C. asiatica (L.) Urban (Umbelliferae)	/	/	27.2%	41.7%	0%
M Abdelatif	PEDYPHAR	100%	9 w	/	/	/
M Lee	Hyaluronzuur hydrogel	84.6%	/	/	0%	/
A Whalley	Purilon hydrogel	35%	/	/	/	/
A Whalley	Intrasite hydrogel	19%	/	/	/	/

Tabel 3: Resultaten van hydrogel verbanden

Studie	Gebruikte wondzorg	# ulceraties geheeld	Tijd tot volledige heling	Relatieve of absolute afname van ulcus oppervlakte	# complicaties	# amputaties
W J Jeffcoate	Aquacel	63%	108.5d	/	29.1%	5.3%
A Veves	Promogran	37%	49d	/	26.8%	/
Y S Kuo	Aquacel	/	/	22.7%	41.7%	0%
J-A Jung	Hydrofiel polyurethraan schuimverband	63.5%	51.1d	/	/	/
S Zimny	Schuimverband	/	75d	94%	/	/
J D Blackman	Polyurethraan verband	/	/	35%	/	/
N R Backer	Schuimverband	90%	28d	/	/	/
AVM Fotster	Schuimverband	60%	40d	/	0%	/
G H Foster	Schuimverband	43%	/	/	/	/

Tabel 4: Resultaten van schuimverbanden

Studie	Gebruikte wondzorg	# ulceraties geheeld	Tijd tot volledige heling	Relatieve of absolute afname van ulcus oppervlakte	# complicaties	# amputaties
E B Jude	Algosteril Ca alginaat	22.4%	57.7d	60.5%	39%	/
V M Donaghue	FIBRACOL Collagen-AlginateWound Dressing	48%	/	80.6%	/	/
J D Lalau	Calcium alginaat verband	/	/	35.7%	/	/
N R Backer	Calcium alginaat verband	40%	/	/	/	/
AVM Foster	Calcium alginaat verband	53%	42d	/	26.6%	/

Tabel 5: Resultaten van alginaat verbanden

Studie	Gebruikte wondzorg	# ulceraties geheeld	Tijd tot volledige heling	Relatieve of absolute afname van ulcus oppervlakte	# complicaties	# amputaties
W J Jeffcoate	Inadine	55.2%	118.1d	/	19.4%	1.3%
A Shukrimi	Honing	/	14.4d	/	/	/
A Shukrimi	Inadine	/	15.4d	/	/	/
A V Kamaratos	Manuka honing	97%	31d	/	/	/
M Imran	Honing	76%	18d	/	/	/

Tabel 6: Resultaten van desinfecterende verbanden

4.4 Algemene conclusie

Schuimverbanden met zilver, hydrogelverbanden, gewone schuimverbanden en alginaatverbanden geven meestal een resultaat over respectievelijk gemiddeld zeven, tien, zeven en zeven weken. Het hoogste helingspercentage wordt bereikt met honingverbanden waarbij volledige heling gemiddeld drie weken duurt. Schuimverbanden met zilver leveren het laagste helingspercentage, maximum 31%.

5. Discussie

5.1 Algemene discussie

Met deze kwalitatieve systematische review beogen we een overzicht te geven van de studies (cohort en gerandomiseerde gecontroleerde studies) die de topische behandeling van diabetische voetulcera in de eerste lijn hebben onderzocht.

We concluderen dat: hydrogel- en schuimverbanden ongeveer een zelfde mediane proportie van volledige heling van diabetische voetulcera hebben, schuimverbanden met zilver de laagste proportie van volledig heling van diabetische voetulcera hebben, honingverbanden de grootste gemiddelde volledige heling van diabetische voetulcera hebben en honingverbanden de laagste gemiddelde tijd hebben tot volledig heling van een ulcus. Een mogelijke verklaring voor het lage helingspercentage van schuimverbanden met zilver is het gebruik van deze verbanden bij geïnfecteerde wonden.

Eén van de beperkingen van deze systematische review is dat de resultaten zo goed zijn als de data die de studies zelf aanleveren. Er is een sterke heterogeniteit qua populatie en beschrijving van de resultaten in de verschillende studies, waardoor een meta-analyse van de resultaten niet mogelijk is.

Uit de resultaten en methode sectie is duidelijk dat de studies heterogeen zijn qua methodologie.
In de studies werd er niet steeds onderscheid gemaakt tussen de etiologie van het ulcus. De tijd tot volledige heling van een diabetisch voetulcus wordt vooral bepaald door de etiologie van het ulcus en niet door de grootte of diepte van het ulcus. (41) Neuropathische, neuro-ischemische en ischemische ulcera hebben respectievelijk gemiddeld 77, 123 en 123 dagen nodig tot volledige heling. Tien van de 25 studies hebben een follow-up korter dan elf weken. Bijgevolg kunnen deze studies de resultaten al sterk beïnvloeden door een beperkte follow-up. (41)

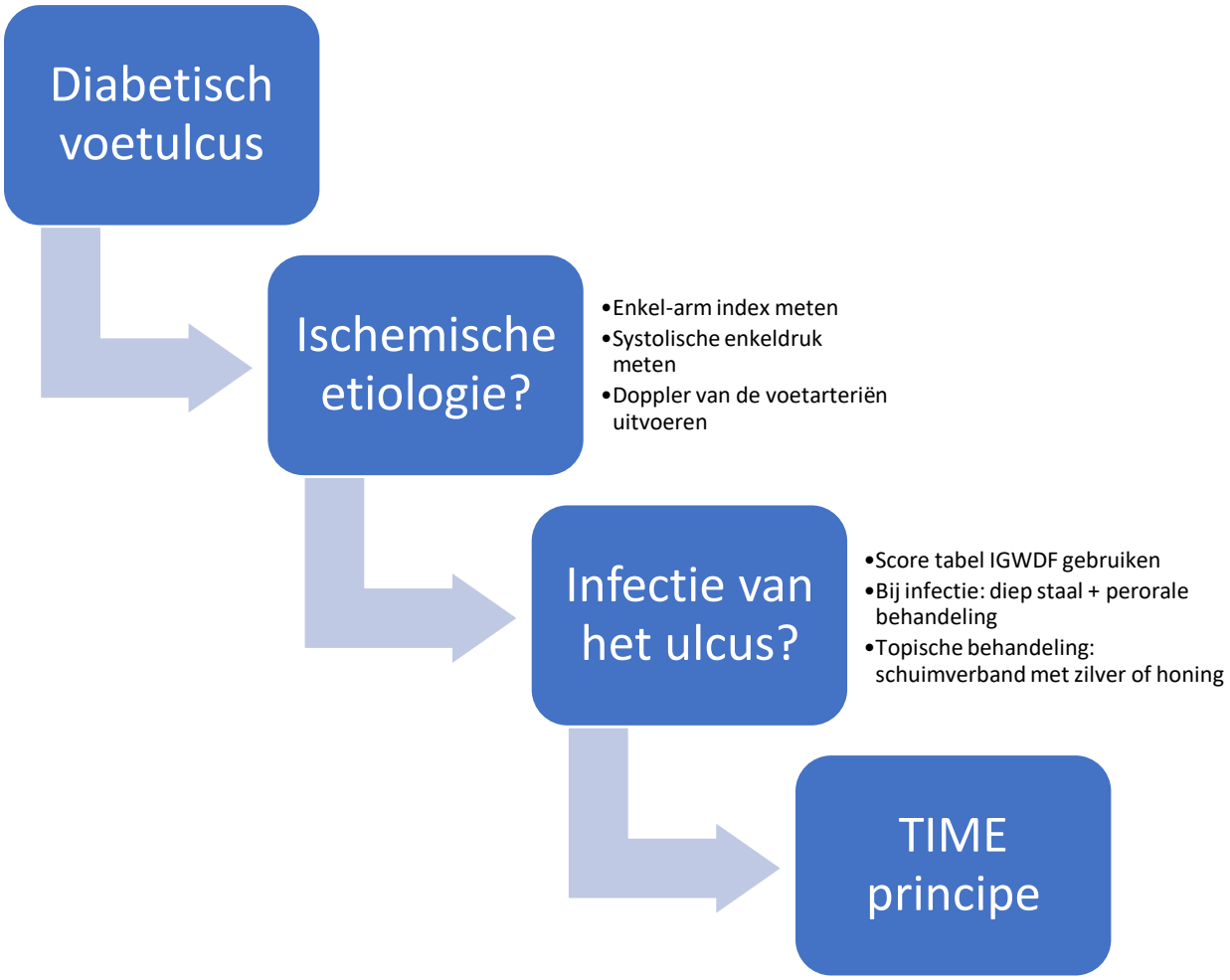
De studies hielden niet steeds rekening met de invloed van beweging op de heling van een diabetisch voet ulcus. Beweging leidt tot een verhoogde bloed flow met daardoor verhoogde NO-synthese (stikstofoxide) en meer vasodiltatie, waardoor preventie van voet ulcera. (42) De IWDF raadt beweging aan ter preventie van voet ulcera, doch bij een actief ulcus wordt dit afgeraden. (9) Beweging middels een pressure offloading device leidt tot redistributie van druk rondom het ulcus. (43) Een recente systematische review vond een niet-significante vebetering van wondheling door beweging via een *pressure offloading device*. (44) Bijgevolg kan het gebruik van een *pressure offloading device* de tijd tot volledig heling van een ulcus beïnvloeden. Het gebruik van een *pressure offloading device* werd niet in alle studies beschreven.

Bovendien werd er niet steeds rekening gehouden met de bacteriële load van de diabetische voet ulcera. Er is in situ evidence van bactierële kolonisatie van diabetische voetulcera in een biofilm. (45) De biofilm is een beschermer van bacteriële kolonisatie door tolerantie aan eigen immuuncellen en antimicrobiële middelen. Dit leidt tot kolonisatie en uiteindelijk tot infectie. (45) Een infectie van een ulcus heeft een langere tijd tot heling als gevolg. (46) Een geïnfecteerd ulcus heeft 155 keer meer risico op amputatie. (47) Hierdoor kan het het gepubliceerde resultaat van een studie worden beïnvloed door de bacteriële load van een ulcus.

In de toekomst dient er getracht te worden naar vergelijkende meta-analyses van de primaire eindpunten van studies die gestandardiseerde methodes en homogene resultaatmaten gebruiken en rekening houden met bovenstaande beschreven beïnvloedende factoren.

5.2 Huidige richtlijnen in combinatie met de resultaten in de huidige studie leidend tot een praktische richtlijn voor de eerste lijn

Wij willen deze systematische review afsluiten met een overzicht van praktische richtlijnen voor de aanpak van een diabetisch voetulcus in de eerste lijn. Een overzicht van de praktische richtlijn vindt u in figuur 2. Zoals reeds aangehaald in de inleiding is de classificatie volgens Wagner achterhaald. Ten eerste dient er gekeken te worden naar de aanleiding van het ulcus, aangezien dit bepalend is voor de tijd tot volledige heling. Is er sprake van een ischemische etiologie? De richtlijn voor de diabetische voet in Nederland raadt aan om bij elk ulcus de enkel-arm index te meten, het arteriële doppler signaal van de voetarterieën te bepalen en de systolische enkeldruk te meten. (13). Een overzicht van de richtlijnen in verband met het aantonen van een ischemisch ulcus vindt u in bijlage in figuur 4. Ten tweede dient er gekeken te worden naar mogeijke infectie van het ulcus. Is er sprake van infectie? IGWDF heeft hiervoor een classificatie ontwikkeld. (9) Een overzicht hiervan vindt u in bijlage in figuur 5. Bij tekens van infectie (met andere woorden vanaf een milde infectie) dient er een een diep staal via wisser genomen te worden teneinde de kiem van infectie te achterhalen. Per orale behandeling zal worden opgestart op basis van het antibiogram. De topische behandeling bij een geïnfecteerd ulcus is bij voorkeur een schuimverband met zilver of een honing verband. Schuimverbanden met zilver zijn werkzaam bij geïnfecteerde wonden door bacteriële adhesies en en de extracellulaire matrix van de biofilm te reduceren. (48) Zilver is erkend als een antimicrobiële behandeling tegen vele kiemen, zoals: *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* en *Klebsiella pneumonia*. (49) Honing is eveneens werkzaam bij geïnfecteerde wonden. De antimicrobiële activiteit is gelinkt aan: waterstofperoxide dat wordt vrijgesteld waardoor er een autolytische debridement optreedt, de zuurte graad, de osmotosiche activiteit waardoor de groei van pathogene kiemen wordt verhinderd en het stimuleren van vrijsteling van groeifactoren waardoor de wondheling wordt bevorderd. (50) Indien er geen infectie is, dient er ten derde gekeken te worden naar het TIME-principe (*Tissue, Inflammation/infection, Moisture imbalance, Epithelial edge advancement)* om de juiste wondbehandeling te kiezen. Een overzicht van welke behandeling te kiezen bij welk soort wonde op basis van exsudaat en weefsel vindt u in figuur 3. Op basis van de data in deze review lijken zowel hydrogel als schuimverbanden mediaan ongeveer 60% van de ulcera te helen binnen een bepaalde tijd, doch een statistische vergelijking tussen schuim- en hydrogel verbanden is niet uigevoerd in deze review. Op basis van de data in deze review lijken schuimverbanden beter werkzaam te zijn dan alginaten, doch er is wederom geen statistische analyse gebeurd in verband met vergelijking van werkzaamheid tussen de beide wondbehandelingen. Een recente meta-analyse toonde dat hydrogel verbanden de tweede meest effectieve behandeling is bij een diabetisch voetulcus, effectiever dan een schuimverband. (51) Dit staat in contradictie met deze studie, te wijten aan de sterke heterogeniteit qua methologie. Tevens toonde deze meta-analyse dat schuimverbanden in vergelijking met alginaat verbanden een hogere kans op wondheling hebben (ORR 2.67 (0.84-8.43)). (51) In onze review kunnen we een zelfde besluit maken. Op basis van de meta-anlyse en deze review zouden we bij: een granulerende, droge wonde hydrogel verkiezen en bij een mild tot sterk exsuderende fibrineuze wonde een schuimverband verkiezen. (51) Zwarte wonden duiden op necrose en dienen telkens chirurgisch gedebrideerd te worden.



Figuur 2: stroomdiagram van behandeling van een diabetisch voetulcus

Exsudaat	**Weefsel**		
	Rood	**Geel**	**Zwart**
Droog	Hydrogel/schuimverbanden	Hydrogel	Scherp debridement middels scalpel
Mild	Schuimverbanden	Schuimverbanden/alginaat	Scherp debridement middels scalpel
Sterk	Schuimverband	Schuimverband/alginaat	Scherp debridement middels scalpel
Diep	Schuimverband	Schuimverband	Schuimverband

Geïnfecteerde wonde	Droog: Honing Vochtig: schuimverband met zilver	Schuimverband met zilver	Scherp debridement middels scalpel

Figuur 3: topische behandeling van een diabtisch voetulcus volgens het TIME-principe

6. Bijlagen:

6.1 Diagnostiek van ischemische etiologie bij een diabetisch voetulcus

Als leidraad kan de diagnose PAV gesteld worden bij:

- een EAI <0,9;
- een mono- of bifasisch Doppler signaal.

De kans op PAV is vergroot bij een EAI >1,3.

PAV is minder waarschijnlijk bij:

- een enkel-arm index tussen de 0,9 tot 1,3, in combinatie met een trifasisch Doppler signaal.

Bepaal de teen-arm index (TAI) als de EAI >1,3 is, als de expertise niet aanwezig is om de kwaliteit van het Doppler signaal te beoordelen of als hierover twijfel is. Als leidraad is PAV waarschijnlijk bij:

- een TAI <0,75.

PAV is minder waarschijnlijk bij:

- een TAI ≥0,75, in combinatie met een trifasisch Doppler signaal.

Bepaal (naast de enkeldruk) de systolische teendruk en/of de $tcpO_2$ op de voetrug als de waarschijnlijkheidsdiagnose PAV is gesteld.

Overweeg een revascularisatie op korte termijn bij:

- een enkeldruk <50 mmHg;
- een EAI <0,5, een teendruk <30 mmHg en/of;
- een $tcpO_2$ <25 mmHg.

Figuur 4: diagnostiek van ischemische etiologie bij een diabetisch voet ulcus, overgenomen uit: Federatie Medisch Specialisten. Diabetische voet. [Internet]. Utrecht: Federatie Medisch Specialisten; 2017. [geraadpleegd op 30 januari 2023]. Beschikbaar via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/diabetische_voet/startpagina_diabetische_voet.html

6.2 Risico op infectie van een diabetisch voetulcus

Niet geïnfecteerd: Geen systemische of lokale symptomen of tekenen van infectie	**1 (geen infectie)**
Geïnfecteerd Twee of meer van de volgende items zijn aanwezig: - Lokale zwelling of induratie - Erytheem >0.5 cm rond ulcus * - Lokale pijn - Lokale warmte - Pus Andere oorzaken voor inflammatie van de huid zijn uitgesloten (bijvoorbeeld trauma, jicht, acute Charcot, fractuur, trombose, veneuze insufficiëntie)	
- Infectie van alléén de huid of subcutaan weefsel (zonder dat dieper weefsel aangedaan is en zonder systemische manifestaties zoals hieronder beschreven) - Erytheem <2 cm rond ulcus * - Geen systemische tekenen of symptomen van infectie (zie hieronder)	**2 (milde infectie)**
- Infectie van structuren onder de huid en subcutaan weefsel (bijvoorbeeld bot, gewricht, pees, spier) OF erytheem >2 cm van de wondrand* - Geen systemische tekenen of symptomen van infectie (zie hieronder)	**3 (matig ernstige infectie)**
Iedere voetinfectie met systemische inflammatoir response syndroom (SIRS), zich uitend door aanwezigheid van ≥2 items hieronder: Lichaamstemperatuur >38˚ of <36˚ Celsius Pols >90 /minuut Ademhalingsfrequentie >20 /minuut of $PaCO_2$ <4.3 kPa (32 mmHg) Leukocyten >12.000 or <4.000/mm^3, of >10% linksverschuiving (staafkernige granulocyten)	**4 (ernstige infectie)**

Figuur 5: risico op infectie van een diabetisch voetulcus, Federatie Medisch Specialisten. Diabetische voet. [Internet]. Utrecht: Federatie Medisch Specialisten; 2017. [geraadpleegd op 30 januari 2023]. Beschikbaar via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/diabetische_voet/startpagina_diabetische_voet.html

7. Bronnen:

1. Healthy Belgium. Diabetes [Internet]. Brussels: Healthy Belgium; 2023 [geraadpleegd op 30 januari 2023]. Beschikbaar via https://www.healthybelgium.be/en/health-status/non-communicable-diseases/diabetes
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. S.l.: International Diabetes Federation; 2015 [geraadpleegd op 30 januari 2023]. Beschikbaar via https://www.idf.org/diabetesatlas
3. Wu L, Norman G, Dumville JC, O'Meara S, Bell-Syer SEM. Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: an overview of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 14 juli 2015;2015(7).
4. Tesfaye S, Stephens L, Stephenson J, Fuller J, Platter ME, Ionescu-Tirgoviste C, et al. The prevalence of diabetic neuropathy and its relationship to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB IDDM complications study. Diabetalogia. November 1996;39 (11):1377-84.
5. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North West Diabetes Foot Care Study: incidence of and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. Diabetic Medicine. Mei 2002;19 (5):377-84.
6. Sciensano. IQED-Foot - Initiative for Quality improvement and Epidemiology in multidisciplinary Diabetic Foot Clinics [Internet]. Brussels: Sciensano; 2014 [geraadpleegd op 30 januari 2023]. Beschikbaar via https://www.sciensano.be/en/projects/initiative-quality-improvement-and-epidemiology-multidisciplinary-diabetic-foot-clinics
7. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the out-come of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. Diabetes Care. Augustus 2006;29(8):1784–87.
8. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of out-come in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without periph-eral arterial disease. The EURODIALE Study. Diabetologia. Mei 2008;51(5):747–55
9. Van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, et al. International Working Group on the Diabetic Foot. Definitions and criteria for diabetic foot disease. Diabetes Metab Res Rev. Maart 2020;36(1).
10. Wagner FW. The dysvascular foot: a system of diagnosis and treatment. Foot and Ankl. September 1981;2(2):64-122.
11. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. Diabetes Metab Res Rev. Mei 2004;20(1):90-5.
12. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. Diabetes Care. Januari 2001;24(1):84-8.
13. Federatie Medisch Specialisten. Diabetische voet. [Internet]. Utrecht: Federatie Medisch Specialisten; 2017. [geraadpleegd op 30 januari 2023]. Beschikbaar via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/diabetische_voet/startpagina_diabetische_voet.html

14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRI- SMA statement. J Clin Epidemiol. 2009;62(10):1006-12.
15. Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. J Evid Based Med. Februari 2015;8(1):2-10.
16. Jude EB, Apelqvist J, Spraul M, Martini J. Silver Dressing Study Group. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers. Diabet Med. Maart 2007;24(3):280-8.
17. Jeffcoate WJ, Price PE, Phillips CJ, Game FL, Mudge E, Davies S, et al. Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes. Health Technol Assess. November 2009;13(54):1-86.
18. Münter KC, Beele H, Russell L, Crespi A, Gröchenig E, Basse P, et al. Effect of a sustained silver-releasing dressing on ulcers with delayed healing: the CONTOP study. J Wound Care. Mei 2006;15(5):199-206.
19. Rayman G, Rayman A, Baker NR, Jurgeviciene N, Dargis V, Sulcaite R, et al. Sustained silver-releasing dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. Br J Nurs. 27 januari 2005;14(2):109-14.
20. Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. Arch Surg. Juli 2002;137(7):822-7.
21. Djavid GE, Tabaie SM, Tajali SB, Totounchi M, Farhoud A, Fateh M, et al. Application of a collagen matrix dressing on a neuropathic diabetic foot ulcer: a randomised control trial. J Wound Care. 2 maart 2020;29(3):13-8.
22. D'Hemecourt PA, Smiell JM, Karim MR. Sodium carboxymethyl cellulose aqueous-based gel vs becaplermin gel in patients with nonhealing lower extremity diabetic ulcers. Wounds 1998;10(3):69-75
23. Jensen JL, Seeley J, Brian Gillin. A controlled, randomized comparison of two moist wound healing protocols: Carrasyn hydrogel wound dressing and wet-to-moist saline gauze. Advances in Wound Care 1998;11(7):1-4.
24. Markevich YO, McLeod-Roberts J, Mousley M, Melloy E. Maggot therapy for diabetic neuropathic foot wounds. Diabetologia. S.d.;43(1):15.
25. Najafian Y, Khorasani ZM, Najafi MN, Hamedi SS, Mahjour M, Feyzabadi Z. Efficacy of Aloe vera/ Plantago Major Gel in Diabetic Foot Ulcer: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. Curr Drug Discov Technol. 2019;16(2):223-31.
26. Nasiri M, Fayazi S, Jahani S, Yazdanpanah L, Haghighizadeh MH. The effect of topical olive oil on the healing of foot ulcer in patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized clinical trial study in Iran. J Diabetes Metab Disord. 29 april 2015;14:38.
27. Kuo YS, Chien HF, Lu W. Plectranthus amboinicus and Centella asiatica Cream for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. Evid Based Complement Alternat Med. 30 mei 2012.
28. Jung JA, Yoo KH, Han SK, Dhong ES, Kim WK. Evaluation of the Efficacy of Highly Hydrophilic Polyurethane Foam Dressing in Treating a Diabetic Foot Ulcer. Adv Skin Wound Care. December 2016;29(12):546-55.

29. Lalau JD, Bresson R, Charpentier P, Coliche V, Erlher S, Ha Van G, et al. Efficacy and tolerance of calcium alginate versus vaseline gauze dressings in the treatment of diabetic foot lesions. Diabetes Metab. Juni 2002;28(3):223-9.
30. Donaghue VM, Chrzan JS, Rosenblum BI, Giurini JM, Habershaw GM, Veves A. Evaluation of a collagen-alginate wound dressing in the management of diabetic foot ulcers. Adv Wound Care. Mei 1998;11(3):114-9.
31. Shukrimi A, Sulaiman AR, Halim AY, Azril A. A comparative study between honey and povidone iodine as dressing solution for Wagner type II diabetic foot ulcers. Med J Malaysia. Maart 2008;63(1):44-6.
32. Kamaratos AV, Tzirogiannis KN, Iraklianou SA, Panoutsopoulos GI, Kanellos IE, Melidonis AI. Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. Int Wound J. Juni 2014;11(3):259-63.
33. Abdelatif M, Yakoot M, Etmaan M. Safety and efficacy of a new honey ointment on diabetic foot ulcers: a prospective pilot study. J Wound Care. Maart 2008;17(3):108-10.
34. Imran M, Hussain MB, Baig M. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Honey-Impregnated Dressing for Treating Diabetic Foot Ulcer. J Coll Physicians Surg Pak. Oktober 2015;25(10):721-5.
35. Zimny S, Schatz H, Pfohl U. The effects of applied felted foam on wound healing and healing times in the therapy of neuropathic diabetic foot ulcers. Diabet Med. Augustus 2003;20(8):622-5.
36. Blackman JD, Senseng D, Quinn L, Mazzone T. Clinical evaluation of a semipermeable polymeric membrane dressing for the treatment of chronic diabetic foot ulcers. Diabetes Care. April 1994;17(4):322-5.
37. Baker NR, Creevy J. A randomised comparative pilot study to evaluate Allevyn hydrocellular dressings and Sorbsan calcium-alginate dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. In: unpublished abstract. 1993.
38. Foster AVM, Greenhill MT, Edmonds ME. Comparing two dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. Journal of Wound Care. 1994;3(5):224-8.
39. Lee M, Han SH, Choi WJ, Chung KH, Lee JW. Hyaluronic acid dressing (Healoderm) in the treatment of diabetic foot ulcer: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study. Wound Repair Regen. Mei 2016;24(3):581-8.
Whalley A, Boulton AJM, Harding K, Acker K, Capillas R. Performance characteristics and safety of Purilon gel versus Intrasite using Biatain non-adhesive dressing as secondary dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. Wound Repair Regen. 2000;8(5):435
40. Roberts GH, Hammad LH, Haggan G, Baker N, Sandeman D, Mani R, et al. Hydrocellular against non-adherent dressings to treat diabetic foot ulcers. A randomised controlled study [11th ETRS Annual Conference]. Wound Repair Regen. 2001;9(5):402.
41. Zimny S, Schatz H, Pfohl M. Determinants and estimation of healing times in diabetic foot ulcers. J Diabetes Complications. September 2002;16(5):327-32.
42. Qiu S, Cai X, Yin H, Sun Z, Zügel M, Steinacker JM, et al. Exercise training and endothelial function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:64.
43. Mcintosh C, Halford G. The importance of effective offloading and footwear for the diabetic foot " diabetic foot ulcers are frequently associated with adverse outcomes, including limb and/or life threatening infection and lower extremity amputation. ". Wounds Essentials. 2014;9:21–28.

44. Tran MM, Haley MN. Does exercise improve healing of diabetic foot ulcers? A systematic review. J Foot Ankle Res. 20 maart 2021;14(1):19.
45. Flemming HC, Neu TR, Wozniak DJ. The EPS matrix: The “house of biofilm cells”. J. Bacteriol. 2007;189:7945–47
46. Chang M, Nguyen TT. Strategy for Treatment of Infected Diabetic Foot Ulcers. Acc. Chem. Res. 2021;54:1080–1093.
47. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk Factors for Foot Infections in Individuals With Diabetes. Diabetes Care. 2006;29:1288–93
48. Bowler PG, Jones SA, Walker M, Parsons D. Microbicidal properties of a silver-containing hydrofiber dressing against a variety of burn wound pathogens. J Burn Care Rehabil. Maart 2004;25(2):192-6.
49. Lo SF, Hayter M, Chang CJ, Hu WY, Lee LL. A systematic review of silver-releasing dressings in the management of infected chronic wounds. J Clin Nurs. Augustus 2008;17(15):1973-85.
50. Kateel R, Adhikari P, Augustine AJ, Ullal S. Topical honey for the treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review. Complement Ther Clin Pract. Augustus 2016;24:130-3.
51. Zhang X, Sun D, Jiang GC. Comparative efficacy of nine different dressings in healing diabetic foot ulcer: A Bayesian network analysis. J Diabetes. Juni 2019;11(6):418-26.