

Wat is de evidence voor hyperbare zuurstoftherapie bij diabetische voetwonden?

E. Lenselink*

Voldoende zuurstof in de weefsels is cruciaal voor het wondgenezingsproces (afbeelding 1) en het beheersen van infecties (1,2). Hyperbare zuurstoftherapie (HZT) is een aanvullende therapie voor chronisch hypoxische (ischemische) wonden om het zuurstofafhankelijke celmetabolisme te herstellen (1). HZT is het toedienen van zuurstof onder grotere druk dan zeeniveau (3), wat waarschijnlijk leidt tot afname van oedeem, stimulatie van celproliferatie, verbetering van zuurstofafhankelijke microbiële afbraak, ontstaan van angiogenese en revascularisatie (4,5). Dit artikel gaat in op het huidige wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van HZT om de wondgenezing van diabetische voetwonden te verbeteren en het aantal daaraan gerelateerde amputaties te verminderen.

Onderzoek HZT

Een diabetische voetwond kent veel verschillende oorzaken en patiënten met een diabetische voetwond hebben vaak te maken met comorbiditeit die van invloed is op de behandeling. Doordat in eerder onderzoek verschillende uitkomstmaten zijn gebruikt is er een schaarste aan wetenschappelijk bewijs. Dit leidt tot een discussie over het gebruik van HZT (6). Onderzoeken naar wondbehandeling zijn vaak gebaseerd op een inadequaat aantal deelnemers, korte follow-up, niet gerandomiseerde toewijzing, niet geblindeerde beoordeling en grote heterogeniteit van de onderzoekspopulatie (7,8). Een inadequaat aantal deelnemers en uitkomstmaten kan leiden tot een type II fout of een vals negatief resultaat, wat leidt tot een incorrecte afwijzing van de behandeling (8).

Wetenschappelijk bewijs

Evidence-based medicine is het beste wetenschappelijk bewijs, klinische expertise en de voorkeur van de patiënt (9). Het Cochrane systeem maakt systematische reviews van gerandomiseerd onderzoek (randomized controlled trials, RCT), binnen een gedefinieerd bereik om vertekening te minimaliseren en wordt gezien als de meest robuuste en rigoureuze methode van onderzoek en geldt daarom als de gouden standaard voor evidence-based practice (7,10). Het Cochrane systeem wordt ook bekritiseerd omdat dit systeem al het andere wetenschappelijk onderzoek van case control en cohortonderzoek negeert (10) en omdat de strikte regels waaraan een RCT design moet voldoen, niet meer overeenkomen met de dagelijkse praktijk (8).

Onderzoeksuitkomsten

Faglia et al. (11) rapporteerden een statistisch significante

afname ($p=0.012$) van grote amputaties na de behandeling met HZT. In dit onderzoek waren patiënten niet gerandomiseerd. Alle patiënten kregen HZT als er geen contra-indicatie voor was en als de patiënten niet weigerden. Daarom is er een risico op selectiebias, hoewel patiëntenkenmerken wel vergelijkbaar waren.

Kalani et al. (2) demonstreerden 76% genezen ulcera na drie jaar in de HZT groep in vergelijking met 48% in de conventionele behandelgroep. Ook werden er minder amputaties uitgevoerd in de HZT groep. Beperking van dit onderzoek was het kleine aantal deelnemers (38), randomisatie en blinding werden niet uitgevoerd en er werd geen statistische analyse beschreven.

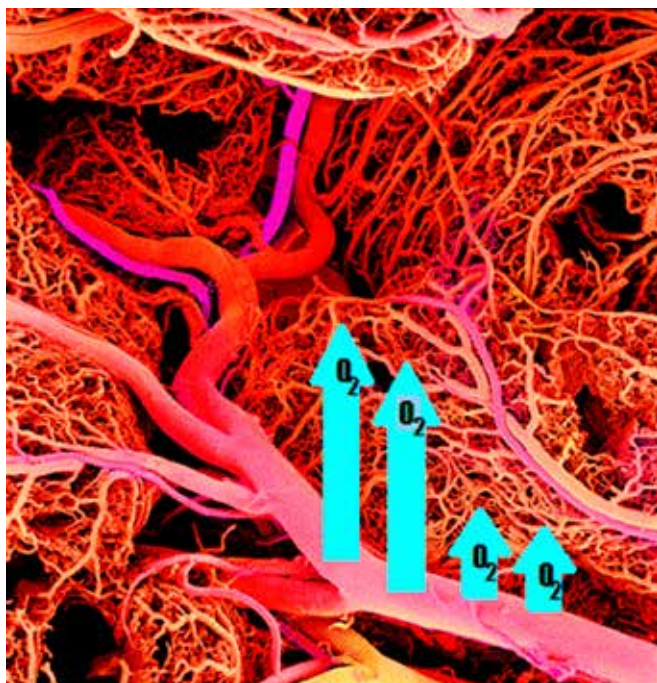
Kessler et al. (12) die een RTC uitvoerden, demonstreerden een grotere afname van het wondoppervlak in de HZT groep na twee weken, maar na vier weken was dit verschil niet meer zichtbaar. De korte follow-up is een beperking van dit onderzoek. Net als de korte duur van de therapie (tien sessies) en de inclusie van alleen niet-ischemische ulcera. Dit onderzoek was niet geblindeerd en randomisatie was niet beschreven.

De eerste dubbelblinde RCT werd uitgevoerd door Abidia et al. (13). Blinding werd uitgevoerd door beide groepen een behandeling met HZT te geven waarbij de ene groep 100% zuurstof kreeg en de andere groep normale lucht. Maar wanneer mensen onder hoge druk normale lucht inademen is dit vergelijkbaar met 50% zuurstof op zeeniveau (13). Dit kan mogelijk de uitkomst van de controlegroep hebben beïnvloed. In dit onderzoek werd de methode duidelijk beschreven. Ondanks dat dit onderzoek

niet een adequaat aantal deelnemers had (16 patiënten), was na een jaar het aantal genezen wonden statistisch significant ($p = 0.027$) met vijf van de acht wonden genezen in de HZT-groep en geen in de controlegroep.

Een ander niet geblindeerde RCT (14) vergeleek HZT plus standaardtherapie met alleen standaardtherapie (zijnde: debridement, off loading, dagelijks wondzorg en antibiotica-therapie o.b.v. kweek). Alle patiënten met een diabetisch ulcus ouder dan vier weken werden geïncludeerd. Er waren 50 deelnemers in beide groepen. In de HZT groep genas 66% zonder chirurgische interventie in vergelijking met 0% in de controlegroep. Daarnaast werden meer amputaties uitgevoerd in de controlegroep. In dit onderzoek werd geen statistische analyse gerapporteerd. Ook werd er geen onderscheid gemaakt tussen ischemische en neuropatisch-ischemische ulcera.

Londahl et al. (15) voerden een dubbelblinde RCT uit met 94 patiënten met Wagner graad 2-4 diabetische ulcera. Dit onderzoek includeerde alleen patiënten met adequate distale perfusie of niet-reconstructueerbaar perifeer vaatlijden. Het verschil in ischemie werd verholpen door patiënten in groepen in te delen aan de hand van de arteriële teendruk (15) Patiënten kregen hyperbare lucht of hyperbare zuurstof. Statistische evaluatie werd uitgevoerd volgens de intention-to-treat analyse. Een meerderheid van de patiënten had Wagner 3 and 4 diabetische ulcera. Na een jaar was genezing bereikt in 52% in de HZT groep en 29% in the controle groep ($p = 0.03$). Dit getal werd nog



Afbeelding 1. Voldoende zuurstof in de weefsels is cruciaal voor het wondgenezingsproces

beter wanneer patiënten meer dan 35% sessies (61 vs 27%) kregen. Daarnaast werd een verbeterde kwaliteit van leven gerapporteerd in de HZT groep (23) Dit onderzoek had onvoldoende power om het aantal grote amputaties te analyseren.

Een retrospectief onderzoek door Bishop en Mudge (16) onderzocht de hypothese dat patiënten met een uitgebreidere medische voorgeschiedenis, ernstige diabetische complicaties en meer risicofactoren voor wondgenezing, een slechtere uitkomst hadden na HZT. De onderzoekers erkenden dat door de retrospectieve methode van onderzoek er gegevens ontbraken en dat deze de keuze van uitkomstmaat hadden beïnvloed. Daarnaast werden patiënten die minder dan 15 behandelingen hadden gehad geëxcludeerd. Hierdoor hebben ze mogelijk de patiëntengroep waar van men kan verwachten dat ze minder goede resultaten zouden behalen geëxcludeerd omdat de HZT behandeling vaak gestaakt wordt als er geen effect is (16). Tevens hebben ze ook verschillende wonden van dezelfde patiënten geïncludeerd. Het is aannemelijk dat wonden bij dezelfde patiënt een vergelijkbare reactie op HZT geven, wat het totaal van resultaten zou kunnen beïnvloeden. Positief punt van dit onderzoek is de statistische analyse, hoewel deze met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden vanwege de kleine onderzoekspopulatie van 30 patiënten.

Een Cochrane review over HZT voor chronische wonden maakte een meta-analyse van drie van de acht bestaande RCT's en concludeerde dat er enig wetenschappelijk bewijs is voor HZT op de korte termijn, maar niet op de lange termijn. Ook deze bevindingen moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege de heterogeniteit en het kleine aantal deelnemers (17).

Margolis et al. (18) organiseerde een longitudinaal observatie cohortonderzoek om de effectiviteit van HZT te vergelijken met andere therapieën en demonstreerden een gebrek aan effectiviteit bij HZT. Dit onderzoek is hevig bekritiseerd door anderen (19-21) vanwege het feit dat de studie niet gerandomiseerd en niet geblindeerd was, omdat de methode retrospectief was. Daarnaast had de studie een korte follow-up, waren er verschillen in de behandelgroepen, en er waren meer ernstiger ulcera in de HZT-groep. De statistische analyse die gebruikt was, was niet geschikt voor dit type onderzoek, waardoor de cijfers gemanipuleerd waren en tot slot was er de incorrecte aanname dat HZT een geïsoleerde behandeling is, die vergeleken kan worden met andere behandelingen, in plaats van een aanvullende behandeling.

Verschillende reviews over HZT laten verschillende gebreken in de onderzoeksmethode zien, zoals inconsis-

tente methodologie, verschillen in patiëntengroepen, etiologie van het ulcus, ernst, duur en locatie en ook selectiecriteria en behandelingschema's, gebrek aan randomisatie en blinding. Wanneer de kwaliteit van het onderzoek wordt beoordeeld aan de hand van de Jadad score (22), scoren alleen de onderzoeken van Abidia (13) en Londahl (15) de maximale score van 23.

De meta-analyse door Reilly et al. (23) liet een niet-significante ($p=0.29$) afname van het aantal grote amputaties in de HZT-groep zien. Het verschil was niet significant vanwege de heterogeniteit van de verschillende onderzoeken. De meta-analyse van de vergelijkende observationele onderzoeken lieten wel een statistisch significant ($p=0.03$) verschil zien in de afname van het aantal grote amputaties. Hoewel bij observationeel onderzoek het behandelingseffect kan worden overschat omdat patiënten die er voordeel bij zouden kunnen hebben eerder geselecteerd worden (23).

Sterk bewijs voor welke patiënten nu precies geschikt zijn voor HZT en welk behandelingsregime er precies gevolgd moet worden, zoals drukniveau, duur en aantal sessies, om het beste resultaat te krijgen is niet bekend (19). Volgens Londahl (19) is HZT alleen geïndiceerd als een aanvullende behandeling bij een selecte groep patiënten met een diabetisch voetulcus die niet reageert op standaard therapie. Volgens Tiaka et al. (24) wordt het grootste resultaat van HZT bereikt bij patiënten met intacte- of kleine afwijkingen in de arteriële bloedvoorziening, al worden patiënten met een ischemische, ledemaatbedreigende diabetische voetwond wel gezien als kandidaten voor HZT.

Daar tegenover suggereren Fife et al. (3) dat HZT waardevol is bij patiënten met ernstige ulcera die het risico lopen op een grote amputatie. Hoewel er ook gezegd wordt dat dit type patiënten en hun behandelaars super gemotiveerd zijn en daarom een potentieel risico zijn in studies met een matige onderzoeksmethode (25).

Het mechanisme van HZT is dat het periwond hypoxia verhelpt door toegenomen diffusie van zuurstof in de weefsels. De diffusieafstand is afhankelijk van de oplosbaarheid en de concentratie van de zuurstof en de druk van de atmosfeer. Wanneer deze groter zijn zal de diffusieafstand van de zuurstof toenemen (26). Maar het is dus zeer de vraag of bij insufficiënte perfusie er nog voldoende diffusie kan plaats vinden (27). Momenteel loopt in Nederland de Damocles Trial (28). Een van de belangrijkste inclusiecriteria voor deze studie is ischemie. Dit wordt gedefinieerd als: een enkeldruk <70 mmHg, een teendruk <50 mmHg of een voorvoet transcutane zuurstofdruk ($TcpO_2$) <40 mmHg. Hierbij kiest men dus voor hele strikte inclusiecriteria met daarbij het risico dat de diffusie-

afstand te klein is wanneer er geen revascularisatie mogelijkheden zijn. Ook loopt deze studie het risico dat er onvoldoende patiënten geïnccludeerd kunnen worden en men uiteindelijk een te kleine sample size heeft. Echter, wanneer deze studie volgens protocol voltooid wordt, dan kan men daar wel goed onderbouwde conclusies uit trekken.

Conclusie

Concluderend kan worden gezegd dat het bestaande wetenschappelijke bewijs voor HZT bij diabetische voetulcera niet sterk is vanwege de grote heterogeniteit van de onderzoekspopulatie en andere methodologische beperkingen van de onderzoeken. Om de kwaliteit van onderzoek in wondzorg te vergroten is het van belang om bestaande aanbevelingen in richtlijnen (29-31) te volgen.

Literatuur

1. Boykin JV. **Hyperbaric Oxygen Therapy a physiological approach to selected problem wound healing.** Wounds, 1996;8:183-98.
2. Kalani M et al. **Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers - Long- term follow- up.** J Diabetes Complications, 2002;16:153-8.
3. Fife CE et al. **Factors influencing the outcome of lower-extremity diabetic ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy.** Wound Repair Regen, 2007;15:322-31.
4. Thackham J et al. **The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds: A review.** Wound Repair and Regeneration, 2008;16:321-30.
5. Kaya A et al. **Can major amputation rates be decreased in diabetic foot ulcers with hyperbaric oxygen therapy?** Int Orthop 2009;33:441-46.
6. Berendt AR. **Counterpoint: hyperbaric oxygen for diabetic foot wounds is not effective.** Clinical Infectious Diseases, 2006;43:193-8.
7. Gottrup F. **Evidence is a challenge in wound management.** Low Extrem Wounds. 2006;5:74-5.
8. Gottrup F, Apelqvist J. **The challenge of using randomized trials in wound healing.** Br J Surg 2010;97:303-4.
9. Sackett DL et al. **Evidence based medicine: What it is and what it isn't.** BMJ, 1996;312:71-2.
10. Leaper D. **Evidence- based wound care in the UK.** Int Wound J, 2009;6:89-91.
11. Faglia E et al. **Change in major amputation rate in a center dedicated to diabetic foot care during the 1980s: Prognostic determinants for major amputation.** J Diabetes Complications, 1998;12:96-102.
12. Kessler L et al. **Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers - A prospective randomized study.** Diabetes Care, 2003;26:2378-82.
13. Abidia A et al. **The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double- blind randomised controlled trial.** Eur J Vasc Endovasc Surg 2003;25:513-8.
14. Duzgun AP et al. **Effect of hyperbaric oxygen therapy on**

- Healing of Diabetic Foot Ulcers.** J Foot Ankle Surg 2008;47:515-519.
15. Londahl M. et al. **Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes.** Diabetes Care, 2010;33:998-1003.
 16. Bishop AJ, Mudge E. **A retrospective study of diabetic foot ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy.** Int Wound J, 2012;9:665-76.
 17. Kranke P et al. **Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds.** The Cochrane database of systematic reviews, 2012;4:CD004123.
 18. Margolis DJ et al. **Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: a cohort study.** Diabetes care, 2013;36:1961-6.
 19. Londahl M. **Hyperbaric oxygen therapy as treatment of diabetic foot ulcers.** Diabetes-Metab Res Rev, 2012;28:78-84.
 20. Hawkins GC. **Comment on: Margolis et al. Lack of Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer and the Prevention of Amputation: A Cohort Study.** Diabetes Care, 2013;36:1961-6. Diabetes Care, 2013;36:E129-E129.
 21. Sherlock S. **Comment on: Margolis et al. Lack of Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer and the Prevention of Amputation: A Cohort Study.** Diabetes Care, 2013;36:1961-6. Diabetes Care, 2013;36:E130-E130.
 22. Jadad AR et al. **Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?** Controlled Clinical Trials, 1996;17:1-12.
 23. Reilly D et al. **Hyperbaric oxygen therapy for diabetic ulcers: Systematic review and meta-analysis.** Int J Technol Assess Health Care, 2013;29:269-81.
 24. Tiaka EK et al. **The role of hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot ulcers.** Angiology, 2012;63:302-14.
 25. Lipsky BA, Berendt AR. **Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot wounds has hope hurdled hype?** Diabetes Care, 2010;33:1143-5.
 26. Edwards ML. **Hyperbaric oxygen therapy. Part 1: history and principles.** J Vet Emerg Crit Care, 2010;284-88.
 27. Daly MC et al. **Hyperbaric oxygen therapy as an adjunctive treatment for diabetic foot wounds: A comprehensive review with case studies.** Wounds, 2010;22:1-11.
 28. Stoetenbroek RM et al. **Is additional hyperbaric oxygen therapy cost-effective for treating ischemic diabetic ulcers? Study protocol for the Dutch DAMOCLES multicenter randomized clinical trial.** J Diabetes March, 2014. (Epub ahead of print)
 29. Gottrup F et al. **Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management.** J Wound Care, 2010;19:237-68.
 30. Schulz KF et al. **CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.** British Medical Journal, 2010;340:698-702.
 31. Weller C, McNeil J. **CONSORT 2010 Statement: updated guidelines can improve wound care.** J Wound Care, 2010;19:347.
- * *Ellie Lenselink, wondconsulent, Wond Expertise Centrum Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag*

Contact

e.lenselink@mchaaglanden.nl