

PROTOCOLNUMMER 1: HBOT bij diabetische patiënten met voetulcera.

Doelstelling:

In het standpunt (2009) van het CVZ, de voorganger van het Zorginstituut, is geconcludeerd dat hyperbare zuurstoftherapie zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk bij diabetische ulcera, maar dat dit niet geldt voor niet-diabetische ischemische ulcera. Het protocol heeft dus alleen betrekking op diabetische ulcera.

Het doel van dit protocol is onder meer om te zorgen voor een preciezere omschrijving van de indicatie qua ernst en soort schade waarbij hyperbare zuurstoftherapie geïndiceerd is. Daarbij zal het verwijsbeleid genoemd worden en de contra-indicaties worden benoemd.

Algemene kwaliteitseisen voor HBO-centra zijn elders vastgelegd. Analoog aan behandelprotocollen voor overige medische beroepsgroepen hebben wij er voor gekozen de kwaliteitseisen voor HBO-centra en artsen te beschrijven in het hoofdstuk hyperbare geneeskunde van de ARBO catalogus bij SZW en niet op te nemen in dit protocol. Daarnaast zijn deze kwaliteitseisen voor HBO-centra en artsen ook neergelegd in Nederlandse (KIWA) en Europese regelgeving (ECHM ¹/ECOGP ²).

De kwaliteitsindicatoren voor dataregistratie zijn in het protocol opgenomen.

Pathogenese diabetische wonden:

Patiënten die al jaren diabetes mellitus hebben krijgen op den duur last van schade aan het lichaam door de constant verhoogde glucosewaarden. Dit kan leiden tot schade aan de bloedvaten (angiopathie) en aan de zenuwen (neuropathie). Diabetische neuropathie ontstaat meestal aan het eind van de langste zenuwbanen, namelijk in de voeten, omdat daar het eerst een gebrek aan voeding en zuurstof optreedt. Dit leidt tot een afgenomen aansturing en gevoel van de voeten waardoor de motoriek van de voet aangetast is en pijnsignalen, de stand van de voeten, en objecten in de schoenen niet goed worden waargenomen (sensibiliteit/sensoriek is aangetast). Een combinatie van neuropathie, deformiteiten, een (gering) voettrauma en slecht passend schoeisel kan bij diabetische patiënten een voetulcus veroorzaken. Deze problemen verergeren meestal doordat de patiënt gewoon door blijft lopen met het ulcus vanwege de afgenomen sensibiliteit. Daarnaast kan angiopathie een belangrijke rol spelen bij een diabetische voetulcus omdat door een vernauwing van de grote en kleine bloedvaten verminderde doorbloeding (ischemie) van de voet kan optreden. Hierdoor ontstaat zuurstoftekort in en rondom de wond (hypoxie).³

Zuurstof is een essentiële voorwaarde voor genezing. De mate van herstel van weefsel is afhankelijk van de hoeveelheid zuurstof en een tekort leidt onherroepelijk tot stagnatie van de genezing. Ook het afweersysteem is voor zijn functioneren afhankelijk van zuurstof. Daarom treden infecties zo frequent op als complicatie van chronische ischemie. In iedere chronische wond is er sprake van hypoxie. Deze factor speelt dan ook een cruciale rol in de pathogenese van chronische wonden.⁴

Zuurstof is echter niet de enige factor die een rol speelt in de pathogenese van chronische wonden. Ook een constant repeterend ischemie/ reperfusie trauma (bij inadequate offloading en onvoldoende ambulante compressie), de cellulaire en systemische gevolgen van het ouder worden en de bacteriële load van een wond zorgen voor stagnatie in genezing.⁵ Hyperbare zuurstof behandeling grijpt op nagenoeg al deze aspecten in.

Werkingsmechanisme HBO:

Bij hyperbare zuurstoftherapie (HBO) ademen patiënten 100% zuurstof in een omgeving waar een verhoogde druk heerst (minimaal > 2 atmosfeer). Het gevolg is een stijging van de zuurstofspanning waardoor de hoeveelheid zuurstof in het bloed en de weefsels toeneemt. Hyperbare zuurstoftherapie is daarmee in staat het zuurstoftekort in het beschadigde weefsel op te heffen en nieuwe bloedvaatjes aan te maken (neovascularisatie). Verder stimuleert HBOT verschillende afweer- en herstelprocessen en de cellen die hierbij van belang zijn.⁶

Verschillende werkingsmechanismen van HBO liggen hieraan ten grondslag:⁷

- 1) HBO stimuleert angiogenese (vorming van nieuwe bloedvaten) door toename van bepaalde groeifactoren (PDGF en VEGF) waardoor de weefseloxygenatie in en rondom de wond verbetert⁸
- 2) HBO versterkt de collageen synthese (stimulatie fibroblasten)¹²
- 3) HBO zorgt voor een verhoogde activiteit van de neutrofielen en daarmee voor een verbeterde lokale afweer
- 4) HBO zorgt voor reactivatie van stamcellen en voor mobilisatie van nieuwe stamcellen vanuit het beenmerg en is hiermee van belang voor weefselvernieuwing⁹
- 5) HBO heeft een vasoconstrictief effect in gezond vaatweefsel en zorgt daarmee voor oedeemreductie (zuurstof is een vasoconstrictor).
- 6) HBO zorgt via NO regulatie en cytokine productie voor modulatie (down regulatie) van de ontstekingsreactie.
- 7) HBO remt de toxine productie van bacteriën en remt de groei van anaerobe bacteriën.
- 8) HBO versterkt de werking van veel antibiotica door facilitatie van de uptake over de celmembraan.

Ulcusclassificatie:

Meerdere classificatiesystemen voor een diabetische voetulcus zijn beschreven. In Nederland is op dit moment de Texas classificatie het meest in gebruik en deze staat ook als zodanig beschreven in de richtlijn diabetische voetproblemen.

Classificatie van de ulcera is belangrijk voor indicatiestelling, dataregistratie en gezamenlijk onderzoek.

Zie bijlage na literatuur lijst.

Positionering HBO:

Het primaire doel van HBOT is wondgenezing of secundair om de wond in een dusdanige conditie te brengen dat deze zonder aanvullende HBOT tot genezing kan komen.

HBOT is geen monotherapie maar geldt bij deze indicatie altijd als adjuvans in aanvulling op de standaard wondbehandeling. Behandeling en verwijzing zal daarom meestal in samenwerking verlopen met een multidisciplinair behandelteam.

Patiënten komen voor verwijzing in aanmerking wanneer er geen significante wondgenezing optreedt, ondanks een optimale (standaard) behandeling gedurende een periode langer dan 3 maanden óf indien de conditie van de wond dusdanig slecht is dat het principe van "stepped care" niet meer toepasbaar is.

Indicaties:

Hieronder volgen de indicatiecriteria voor een diabetische voetwond:

- Een diabetische wond komt in aanmerking voor HBO indien de wond geen genezing

vertoont ondanks optimale therapie, gedurende drie maanden of eerder wanneer sprake is van een bedreigende situatie (bv een amputatie).¹⁰

- Voor aanvang van HBOT dient de vaatstatus van patiënt beoordeeld te zijn door een vaatchirurg. Als perifere arterieel vaatlijden is aangetoond moet vervolgens een inschatting gemaakt worden van de ernst van het vaatlijden. Niet ieder vaatlijden behoeft een vasculaire interventie. Het is aan de behandelend vaatchirurg hierover een afweging te maken. Indien er een indicatie is voor een vaatreconstructie, dient deze eerst verholpen te worden alvorens patiënt met HBOT behandeld kan worden.¹⁰
- Ook bij een normale vaatstatus bestaat er in een chronische diabetische wond een hypoxisch milieu welke baat zal ondervinden van HBOT. Daarom komen zowel ischemische als niet-ischemische diabetische wonden in aanmerking voor HBOT.
- De Texas University classificatie wordt gebruikt om vast te stellen, op basis van diepte van de wond, aanwezigheid van ischemie en/of infectie van de wond of een patiënt met een chronisch diabetische voetwond in aanmerking komt voor HBOT (zie tabel na literatuurlijst)

Contra-indicaties:

HBO kent nauwelijks contra-indicaties, alleen een onbehandelde pneumothorax is een absolute contra-indicatie en actueel gebruik van bepaalde chemotherapeutica (cisplatine, bleomycine) kunnen een contra-indicatie vormen.¹¹

Bij het bestaan van een relatieve contra-indicatie wordt in overleg met patiënt en/of verwijzer bepaald of de voordelen van behandelen opwegen tegen de risico's van de relatieve contra-indicatie. De uitkomst van deze "shared-decision" wordt in de decursus vermeld.

Behandelschema HBO:

In de bij de NVVHG aangesloten centra wordt een vast sessieprofiel gebruikt en een aantal behandelingen gegeven wat overeenkomt met de in de internationale standaard aangegeven range (20-45 sessies).⁷

Tijdens de behandelperiode evalueert men minimaal iedere twee weken de progressie van de wondgenezing. Gedurende deze gesprekken komen andere therapieën die tegelijkertijd plaatsvinden in het kader van de multidisciplinaire aanpak, uitgebreid aan bod.

In geval van een niet vorderende genezing moet men de volgende factoren zorgvuldig beoordelen: in hoeverre is de glucose huishouding goed gereguleerd, vindt er voldoende drukontlasting plaats, is er sprake van een infectie, etc. Dit alles conform de richtlijn Diabetische voet uit 2017.¹⁰

Verwijsbeleid/indicatiestelling:

Zowel de medisch specialist als de huisarts kunnen patiënten doorverwijzen voor hyperbare zuurstoftherapie. In de meeste gevallen betreft het een verwijzing door een medisch specialist die verbonden is aan een multidisciplinair behandelteam in een ziekenhuis. In sommige gevallen zal een huisarts verwijzen. Deze heeft veel uitbehandelde wondpatiënten die door het ziekenhuis zijn terugverwezen naar de eerste lijn. In veruit de meeste van deze gevallen is er geen HBOT toegepast. Deze patiënten zullen echter veel baat kunnen hebben van deze therapie. Het advies is in deze situaties het multidisciplinaire team te betrekken bij de verwijzing.

Na verwijzing zal de hyperbaar arts de indicatie toetsen en in een intake de geschiktheid van de patiënt voor de hyperbare behandeling vaststellen. Zo nodig wordt dit multidisciplinair bepaald.

Kwaliteitsvoorwaarden hyperbare centra:

Alle HBO-centra in Nederland die lid zijn van de NVvHG voldoen aan de kwaliteitscriteria zoals omschreven in de door de European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM⁽¹⁾) gemaakte richtlijnen (i.e. European Code for Good Practice in hyperbaric medicine (ECOGP)⁽²⁾). Daarnaast hebben de centra een ZKN of ISO kwaliteitskeurmerk voor patiëntenzorg en hebben zij een veiligheidsmanagement systeem (VMS). Deze kwaliteitskeurmerken worden jaarlijks getoetst door een onafhankelijk instituut.

Dateregistratie:

Dateregistratie, patiënt behandelingsresultaten en complicatie registratie zijn een onderdeel van het kwaliteitssysteem. Om het effect van de hyperbare behandeling vast te stellen wordt onder andere gebruik gemaakt van PROMS (patient related outcome measurements), waaronder EQ-5D scoringslijsten.

In de richtlijn Diabetische voet (2017)¹⁰ wordt aangegeven dat vanwege de beperkingen van de huidige literatuur de werkgroep het van belang vindt dat de behandeling en resultaten van hyperbare zuurstoftherapie op systematische wijze geregistreerd wordt, zodat landelijke evaluatie mogelijk wordt. Ook wordt genoemd dat de volgende patiënt- en behandelkarakteristieken, en resultaten tenminste geregistreerd dienen te worden:

- classificatie van het voetulcus volgens de Nederlandse richtlijn Diabetische voet; vaatlaboratorium: EAI, teendruk, PtcO₂;
- wel/geen revascularisatie voorafgaand aan HBOT. Indien ischemie en geen vascularisatie, waarom niet;
- wondgenezing als uitkomst: weer te geven als wondoppervlakte per cm², twee weken en week voorafgaand aan start HBOT, bij stop HBOT en 1 maand nadien;
- amputatie als uitkomst: onderscheid hierbij grote en kleine amputatie, en vermeld de tijdsduur tot amputatie gerekend vanaf start HBOT;
- duur en intensiteit behandeling, totaal aantal behandelsessies;
- overige behandelingen naast HBOT;
- complicaties.

Op dit moment registreren individuele centra hun data, door gebrek aan middelen vindt geen centrale registratie/afstemming plaats.

Literatuurlijst:

1. ECHM staat voor European Committee on Hyperbaric Medicine, website: www.echm.org.

2. ECOGP staat voor European Code of Good Practice for Hyperbaric Oxygen Therapy, dit is het door de ECHM uitgebrachte protocol wat hyperbare inrichting, personeel en veiligheidsvoorschriften beschrijft, link: <http://www.echm.org/documents/ECGP%20for%20HBO%20-%20May%202004.pdf>

3. Bakker, K., Schaper, N. C., & Apelqvist, J. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes/metabolism Research and Reviews*, 2011: 28 Suppl 1(September):225-231.

4. Schreml, S., Szeimies, R. M., Prantl, L., Karrer, S., Landthaler, M., & Babilas, P. Oxygen in acute and chronic wound healing. *The British Journal of Dermatology* 2010: 163: 257-68.

5. Mustoe, T. et al Understanding chronic wounds: A unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. *American Journal of Surgery*, 2004: 187 (5 SUPPL. 1), 65-70.

6. Levin, M. E., O'Neal, L. W., Bowker, J. H., & Pfeifer, M. A. (2008). *Levin and O'Neal's the diabetic foot*. Elsevier. <https://doi.org/doi:10.1016/B978-0-323-04145-4.50013-2>.
7. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth consensus conference on hyperbaric medicine. Diving and Hyperbaric medicine. Recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment 2017:47; 24-32
8. Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, et al. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. Arch. Surg. 2000; 135: 1293-1297.
9. Thom SR, Veena M, Bophale VM, et al. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 290: H1378-H1386.
10. Ned Internisten Vereniging, Richtlijn Diabetische Voet, 2017.
11. Whelan HT, Kindwall EP; Hyperbaric Medicine Practice, 4th edition 2017: 143-144.
12. Hehenberger K, Brismar K, Lind F, et al. Dose-dependent hyperbaric oxygen stimulation of human fibroblast proliferation. Wound Repair Regen 1997; 5: 147-150.
13. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I et al. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. Diabetes Care 2001; 24: 84-88.
14. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB et al. Infectious Diseases Society of American Clinical Practice Guideline for the treatment of diabetic foot infections. Clin Inf Dis 2012; 54: 132-174.
14. Fife CE, Smart DR, Sheffield PJ et al. Transcutaneous oximetry in clinical practice. Undersea Hyperb Med 2009; 36: 43-53.
15. Fife CE, Buyukcakilir C, Otto GH et al. The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with HBO: a retrospective analysis of 1144 patients. Wound Repair Regen 2002; 10: 198-207.

Addendum Texas University classificatie ¹³

TU-classificatie	<u>Graad 1</u>	<u>Graad 2</u>	<u>Graad 3</u>
DFU	Oppervlakkige wond	Wond tot op/in pees of kapsel	Wond tot op/in bot of gewricht
<u>Stadium A</u> Geen infectie of ischemie	Geen HBO	Geen HBO	Geen HBO
<u>Stadium B</u> Infectie*	Geen HBO	HBO	HBO
<u>Stadium C</u> Ischemie**	HBO	HBO	HBO
<u>Stadium D</u> Infectie en Ischemie	HBO	HBO	HBO

In de tabel hierboven is met kleur tevens de ernst van het ulcus aangegeven, waarbij de ernst toeneemt van geel naar rood en ook de extra waarde van adjuvante HBO behandeling bij deze patiënten.

Infectie*

Het al of niet bestaan van infectie bij het DFU wordt zoals ook voorgesteld in de IWGDF en Nederlandse DFU richtlijn vastgesteld conform het IDSA advies.¹⁴

Ischemie**

Ischemie kan worden aangetoond door het doen van transcutane zuurstofmetingen (TCOM) met 1 of 2 elektroden op maximaal 2 cm van de wondrand. De gemiddelde waarde over deze elektroden, na tenminste 10 minuten equilibreren, wordt genoteerd.

Een gemiddelde TCOM waarde van minder dan 40 mmHg geeft aan dat er sprake is van ischemie ⁽¹⁵⁾, wanneer dit gecombineerd wordt met een TCOM meting met hyperbare zuurstof en de gemiddelde waarde stijgt tot > 200 mmHg ^(15,16), dan geeft dit aan dat de ischemie met hyperbare zuurstoftherapie wordt opgeheven en zal het ulcus in $\geq 80\%$ van de gevallen met HBO kunnen genezen.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX