

Amputatie diabetische voet, te voorkomen met bloed?

Hogeschool Utrecht, Huidtherapie

Een onderzoeksrapport naar plaatjes rijk plasma voor de
genezing van de diabetische voet.

Imara Weijdema 1602971

imara.weijdema@student.hu.nl

Floortje Brand 1605040

floortje.brand@student.hu.nl

**Begeleidend docent: Annemarie Peeters; Femke de
Vries**



“De auteurs, Imara Weijdema en Floortje Brand, verklaren het volledige auteursrecht op dit document te bezitten. Zij vrijwaren de Opleiding Huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

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

Samenvatting

Het toepassen van groeifactoren bij de behandeling van de diabetische voet heeft als doel de wondgenezing te versnellen. Door te weinig informatie over het toepassen van PRP bij de behandeling van de diabetische voet, is het nog onduidelijk of deze behandeling effectief en efficiënt genoeg blijkt. Hierdoor rijst de vraag of het plaatjes rijk plasma een vaste plek verdient binnen de wondbehandeling van de diabetische voet.

Methode onderzoek: Er is gezocht naar artikelen in de volgende databanken: PUBMED, CINAHL en COCHRANE. Gepubliceerd van januari 2004 tot januari 2014. Hieruit zijn 6 artikelen gekomen die zijn geïnccludeerd. De artikelen zijn beoordeeld volgens de beoordelingslijsten van het CBO.

Resultaten: De geïnccludeerde artikelen bestaan uit twee systematische reviews, één RCT, één Cohort studie, één Case studie en twee studies waarin de kosten van het PRP werd berekend. Alle vier de studies waarin de effectiviteit werd onderzocht tonen een snellere dan wel hoge genezingstendens aan. De kosten baten analyses laten zien dat de kosten uiteindelijk minder hoog liggen voor het gebruik van PRP en het PDGF in vergelijking met de standaard wondzorg.

Conclusie: Aan de hand van de beoordeelde literatuur kan niet met voldoende bewijskracht een uitspraak worden gedaan, in hoeverre het plaatjes rijk plasma een vast plek behoort te krijgen binnen de standaard wondzorg van de diabetische voet.

Keywords: platelet rich plasma, growth factors, diabetic foot

Abstract

Growth factors can be used in treating diabetic foot ulcers to accelerate wound healing. Due to a lack of information on the use of PRP in the treatment of the diabetic foot, it is uncertain PRP is effective and cost efficient as a treatment. Therefore the question rises if PRP should be integrated in the treatment of diabetic foot ulcers.

Research method: A search for articles has been done in the following databases: PUBMED, CINAHL en COCHRANE. The articles had to be published between January 2004 and January 2014. Six of the found articles have been selected and used for further research. The articles are screened according to CBO checklists.

Results: The included articles consist of two systematic reviews, one RCT, one cohort study, one case study and two studies that determined the costs of PRP treatment. The four studies that examined the effectiveness of PRP showed either faster or better healing or both. The cost efficiency studies show that PRP or PDGF treatment is eventually cheaper compared to standard care.

Conclusion: It isn't possible to conclude whether PRP should be included in the standard care for diabetic foot ulcers on the basis of these results.

Keywords: platelet rich plasma, growth factors, diabetic foot

Voorwoord

Dit onderzoeksrapport geeft inzicht in de methoden bij het behandelen van de diabetische voet met groeifactoren dat ook wel bekend is vanuit het plaatjes rijk plasma, afkomstig uit bloed. Deze groeifactoren zouden mogelijk een vaste plek verdienen binnen de wondzorg van de diabetische voet.

Onze dank gaat uit naar Anne Marie Peeters en Femke de Vries, Docenten Hogeschool Utrecht, voor de begeleiding tijdens dit onderzoeksrapport.

Oktober 2014, Utrecht

Imara Weijdemá & Floortje Brand

Inhoud

1. Materiaal en methoden	8
2. Resultaten.....	10
3. Discussie	14
4. Conclusie	17
Literatuurlijst	18
Bijlage 1 Achtergrond.....	21
Bijlage 2 Zoekstrings	23
Bijlage 3 PICO.....	29
Bijlage 4 Flowchart.....	30
Bijlage 5 Tabellen evidence en niveau conclusie.....	31
Bijlage 6 Beoordelingen en datapreparatie tabellen.....	32
Bijlage 7 Individuele discussies.....	38

Inleiding

Een onderzoek van het Nationaal Kompas Volksgezondheid (2014) wijst uit dat er in 2011, 52.700 nieuwe patiënten met diabetes zijn gediagnosticeerd, de totale hoeveelheid patiënten betrof 830.000. Geschat wordt dat maar liefst 25% van de diabetes patiënten te maken krijgt met de diabetische voet (Oostendorp et al., 2013). Dit onderzoek gaat uit naar het plaatjes rijk plasma (PRP) dat mogelijk een 'voet in de stijfbeugel heeft' binnen het behandeltraject van de diabetische voet. De 'diabetische voet' wordt als volgt gedefinieerd: "infectie, ulceratie en/of destructie van het dieper gelegen weefsel in associatie met neuropathie, en in meer of mindere mate van perifeer vaatlijden van de onderste extremiteit" (Cavanagh, Buse & Frykberg, 1999). De belangrijkste oorzaak van het ontstaan van de diabetische voet is het lijden aan neuropathie. Hierdoor is het waarnemen van verwondingen verminderd of zelfs afwezig. Ongeveer 50-60% van de voetulcera zijn 'neuropathisch' (Schaper et al., 2006). Daarnaast kan de diabetische voet, ook wel ulcus genoemd, ontstaan door ischemie en neuro-ischemie (Schaper et al., 2006).

De behandeling van de ulcus ziet er als volgt uit: Indien er sprake is van een infectie wordt deze als eerst behandeld. Daarnaast worden de factoren die de wond in stand houden weggenomen. Hierbij moet worden gedacht aan drukontlasting, het uitvoeren van debridement en lokale wondbehandeling. Tevens is het van belang om de bloedsuikers te stabiliseren en de voedingstoestand te optimaliseren (Diabetische voeten, 2014). Het uiteindelijke doel is het voorkomen van verergering en het bieden van preventie (Oostendorp et al., 2013).

Ondanks deze adequate wondverzorging kan een ulcus weinig tot geen genezingstendens vertonen. In dit geval kan er gebruik gemaakt worden van de zogenoemde 'niet-routine wondbehandelingsmethoden' (Schaper et al., 2006). Eén van deze methoden is het gebruik van PRP. PRP kan gewonnen worden uit het bloed van de patiënt zelf. Een buisje bloed van de patiënt kan worden gecentrifugeerd om het bloed te scheiden in drie lagen, namelijk een onderste laag rode bloedcellen, tussenlaag bloedplaatjes rijk plasma en de bovenste laag bloedplaatjes arm plasma. Vervolgens wordt het plaatjes rijke plasma geïsoleerd in een ander buisje voor verder gebruik (Setta, Elshahat, Elsherbiny, Massoud, & Safe, 2011). Na het aanbrengen van dit PRP op of in het wondoppervlak, of na lokale injectie, vinden er verschillende genezing stimulerende reacties plaats: Cellen worden aangetrokken via chemotaxis, er vindt celvermeerdering (proliferatie) plaats en complexe stoffen worden afgebroken waarbij energie vrijkomt (anabole cellulaire reacties) (Gosens, 2011a). "De bloedplaatjes scheiden na activatie verschillende signaleringseiwitten waaronder groeifactoren, uit die betrokken zijn bij het weefselherstel. De relevante groeifactoren welke aanwezig zijn in bloedplaatjes zijn: transforming growth factor, B1 (TGF-B1), platelet derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), epithelial growth factor (EGF), hepatocyt growth factor (HGF) en insulin like growth factor (IGF) (Gosens, 2011a)." Deze groeifactoren hebben elk een eigen functie in de wondgenezing en hebben samen mogelijk een cumulatief effect (Nagai & Embil 2002).

Poortvliet, Schrijvers en Baan (2007) geven aan dat naar verwachting de kosten tussen 2003 en 2025 met 1,3% per jaar zullen stijgen voor de diabetische zorg. Bij het behandelen van de diabetische voet liggen de kosten met name bij de personele inzet (Schaper et al., 2006).

De kosten die gemaakt worden om groeifactoren te verkrijgen zijn afhankelijk van de methode die gebruikt wordt voor de preparatie. Indien ervoor gekozen wordt een commerciële kit te gebruiken zullen de kosten tussen de €300,- tot €600,- liggen voor een enkele behandeling. Het PRP concentraat kan ook handmatig worden bereid waarbij de kosten rond de €20,- uitkomen (Gosens, 2011b). Hierbij zijn echter de logistieke en materiële kosten nog niet inbegrepen. De methode van de bereiding zal uiteindelijk de samenstelling van het concentraat bepalen. De classificatie van PRP wordt bepaald aan de hand van opbrengst van de bloedplaatjes (Gosens, 2011b).

Uit de richtlijn Diabetische voet (2006) komt naar voren dat de kosten erg hoog liggen om patiënten te kunnen behandelen met groeifactoren maar niet of het op de langer termijn juist in kosten bespaart (Schaper et al., 2006). Mogelijk zorgen deze nieuwe biotechnologische ontwikkelingen voor een kosteneffectieve en kostenbesparende behandeling (Setta et al., 2011).

Probleemomschrijving

In de richtlijn Diabetische voet (2006) staat vermeld dat groeifactoren effectief blijken te zijn in de behandeling van chronische wonden. Deze kunnen onder andere worden gewonnen uit PRP na activering van de bloedplaatjes (Gosens, 2011a). “Het wondgenezingsproces is een complex gereguleerd geheel, waarbij van nature meerdere groeifactoren tegelijk actief zijn, precies op het juiste moment en op de juiste plek in het wondbed. De gedachte dat dit kan worden beïnvloed door er van buitenaf 1 groeifactor op aan te brengen is aantrekkelijk, maar misschien te simpel. Temeer omdat groeifactoren eiwitten zijn die in het proteolytische milieu van chronische wonden niet lang overleven” (Schaper et al., 2006, p. 36). Opmerkelijk is dat Schaper en collega’s (2009) slechts 1 groeifactor, namelijk het PDGF hebben opgenomen in de richtlijn Diabetische voet (2006). Terwijl er zoals eerder genoemd, meerdere groeifactoren zijn die een belangrijke rol spelen bij de wondgenezing. PDGF is een groeifactor wat voor komt in PRP of verkregen uit het lab en in alle stadia van het genezingsproces actief is (Nagai & Embil 2002).

Kortom er lijkt nog geen onweerlegbaar standpunt te zijn ingenomen in de richtlijn Diabetische voet (2006) over de toepasbaarheid van deze groeifactoren. De volgende drie aspecten zijn nog onduidelijk, onvolledig, of niet gedocumenteerd in de richtlijn om een concrete uitspraak te doen over het PRP dat wordt ingezet voor de genezing van de diabetische voet:

1. Te weinig informatie over de kosten.
 - Er wordt louter gesproken over hoge kosten gebonden aan één type groeifactor welke gemaakt is in het lab. Namelijk het humaan recombinant PDGF (Ghatnekar, Persson, Willis & Odegaard, 2001; Sibbald & Mahoney, 2003)
2. Het ruime begrip ‘diabetische voet’.
 - “Het blijkt lastig om een behandelprotocol te maken dat universeel geldig is voor alle verschillende typen wonden die onder het ruime begrip ‘diabetische voet’ vallen” (Schaper et al., 2006, p. 29).
3. Gebrek aan herziening over de groeifactoren uit de Richtlijn diabetische voet (2006) waarin meer recentere literatuur in is opgenomen (Margolis, Bartus, Hoffstad, Malay & Berlin, 2005; Braun, Kim, Margolis, Peters & Lavery, 2006; Schaper et al., 2006; Dougherty, 2008; Villela & Santos, 2009; Langer & Rogowski, 2009; Setta, et al., 2011; Mehrannia, Vaezi, Yousefshahi & Rouhipour, 2013).

De vraagstelling die hieruit voortvloeit luidt als volgt:

“In hoeverre behoren de groeifactoren bekend uit het ‘plaatjes rijk plasma’ een vaste plek te krijgen binnen de wondbehandeling van de diabetische ulcus, volgens de recente literatuur?”

De volgende deelvragen dienen daarvoor te worden opgehelderd:

- Wat is de effectiviteit van het PRP?
- Blijkt het inzetten van het PRP efficiënt?
- Op welke type diabetische wonden kan het PRP toegepast worden?

Het doel van dit onderzoek is informatie vergaren vanuit wetenschappelijke literatuur, waarna een onderbouwd oordeel kan worden geformuleerd betreft de groeifactoren toegepast bij de diabetische ulcus. Zorgaanbieders zouden dan eenvoudiger een overweging kunnen maken om deze te implementeren in de praktijk. Kennis over de groeifactoren afgeleid of afkomstig van PRP bedraagt daarom een hoge theoretische relevantie voor de in de wondzorg gespecialiseerde huidtherapeut. Volgens Papanas & Maltezos (2007) zal het gebruik van groeifactoren gecombineerd moeten worden met een goed geplande voetenverzorging.

Kennis over deze groeifactoren draagt eraan bij dat de huidtherapeut gedegen advies en voorlichting kan geven aan andere huidtherapeuten en/of patiënten die te maken hebben met de diabetische voet.

Leeswijzer

Dit onderzoeksrapport bestaat uit verschillende hoofdstukken. In hoofdstuk 1 wordt de methode en het materiaal beschreven. De resultaten worden gepresenteerd in hoofdstuk 2. Vervolgens wordt de discussie gegeven in hoofdstuk 3 en daaruit volgt in hoofdstuk 4 de conclusie met aanbevelingen. De literatuurlijst en de bijlagen bevinden zich aan het einde van dit onderzoeksrapport.

Operationalisatie begrippen

Platelet rich plasma (plaatjes rijk plasma)

Plasma met een hoge concentratie bloedplaatjes (Setta et al., 2011).

Platelet poor plasma (plaatjes arm plasma)

Plasma met een lage concentratie bloedplaatjes (Setta et al., 2011).

Proteolytische milieu

Volgens Jochems & Joosten (2009) is de betekenis van proteolytisch “proteïnen ontledend” (eiwit splitsend). Het wondmilieu bestaat uit een hoge concentratie neutrofiele granulocyten, deze zorgen voor de fagocytose in het lichaam. Ze nemen toe aan het beginstadium van de wondheling en nemen deel aan de antimicrobiële verdediging en aan het debrideren van niet-levensvatbare weefsel. De neutrofielen beschikken over een arsenaal aan proteolytische en vrije radicalen producerende enzymen (Yager & Nwomeh, 1999).

rhPDGF (recombinant human platelet derived growth factor)

Is een proteïne dat bereid wordt uit een gist waarin met DNA-technologie het gen van de B-keten van ‘platelet derived growth factor’ is aangebracht (Sitsen & Vasbinder, 2012).

1. Materiaal en methoden

Dit literatuuronderzoek omvat een beschrijvend onderzoek. Het onderzoek is gebaseerd op een literatuuronderzoek naar Engels- en Nederlandstalige richtlijnen, systematische reviews (SR) en gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs), comparatieve studies en case reports. De geïnccludeerde artikelen zijn gezocht van januari 2004 tot en met januari 2014. Respectievelijk is gezocht naar richtlijnen op National Guidelines Clearinghouse, NHG-standaard, Huidziekten richtlijnen en CBO richtlijnen. Daarnaast is gebruik gemaakt van de volgende databanken: The Cochrane Library, Pubmed en CINALH. Tot slot zijn er relevante artikelen verkregen, doormiddel van het 'sneeuwbaaleffect', uit de referentielijsten.

De volgende MESH-termen zijn gebruikt tijdens de zoektocht: Platelet rich plasma, Wound healing en Diabetic foot. De belangrijkste vrije termen per zoekstring zijn: epidermal growth factor, PDGF, re-epithelialization, diabetic foot ulcers.

Er heeft een tweede zoektocht plaatsgevonden om artikelen te verkrijgen over de efficiëntie. De MESH-term die hierbij gebruikt is: Cost-Benefit analysis. Enkele vrije termen zijn: cost, cost-effectiveness. De uitgebreide zoekstrings zijn terug te vinden in bijlage 2.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn toegepast.

Inclusiecriteria

- Mannen en vrouwen met een diabetische voet ulceratie
- Het topicaal gebruik van groeifactoren in het wondbed
- Weergeven van tijdsduur van de epithelialisatie en wondgrootte
- Kosteneffectiviteit analyse (bij selectie 2)

Exclusiecriteria

- Mannen en vrouwen zonder diabetes
- Het gebruik van groeifactoren op dieren
- Het gebruik van groeifactoren op ulcera met andere oorzaken

De elektronische zoekmethode (PICO) staat weergegeven in bijlage 3. Hierbij is de P=population, I= intervention C= comparison en O=outcome (Nobre, Bernardo & Jatene 2004).

Ter specificatie van de zoekstrategie is gebruikt gemaakt van de volgende 'limits', die zijn toegevoegd aan de resultaten: Published in the last 10 Years, Human. Daarna is er is aan de hand van de titel en samenvatting geselecteerd. De artikelen behoren uitkomstmaten te weergeven over de duur van de epithelialisatie, en/of de grootte van de diabetische ulcus. De meetuitkomstgrootte van de wonden worden weergegeven in centimeters. Er werd echter niet aangegeven hoe er gemeten is en met welk meetinstrument.

Uit de tweede zoekactie zijn artikelen gezocht die inzichten geven betreffende de materiaalkosten, de behandelingsduur (per behandeling), aantal behandelingen. Kortom gegevens waarbij uitspraak gedaan kan worden over de efficiëntie.

Indien meerdere typen ulceraties zijn onderzocht in één artikel, is ervoor gekozen uitsluitende de gegevens vanuit de resultaten te interpreteren die betrekking hebben op de diabetische ulcus. De complete flowchart is te vinden in bijlage 4.

Bewijskracht

De literatuur uit de zoektocht werd ingedeeld naar mate van bewijskracht. Als eerste werden artikelen met de hoogste level of evidence geïnccludeerd (systematic review), vervolgens zijn artikelen met een lagere level of evidence geïnccludeerd vanwege het geringe resultaat (RCT, comparatieve studies en case reports). De beoordelaars hebben onafhankelijk van elkaar de artikelen beoordeeld, waarna overleg heeft plaats gevonden tot overeenstemming. De 'level of evidence' is terug te vinden in tabel 1. Het niveau van de tussenconclusies in resultaten is bepaald, zie hiervoor tabel 2. De voorgenoemde tabellen zijn terug te vinden in bijlage 5.

Voor het beoordelen van de systematische reviews is gebruikt gemaakt van de beoordelingslijsten van het CBO 'formulier voor het beoordelen van systematische review van randomised controlled trails'. De gerandomiseerde gecontroleerde trials zijn aan de hand van de beoordelingslijsten van het CBO 'formulier voor het beoordelen van een randomised controlled trail' (RCT) beoordeeld. Het cohortonderzoek is beoordeeld met de beoordelingslijst van het CBO 'formulier voor het beoordelen van een cohortonderzoek'.

Omdat er geen beoordelingslijsten zijn voor het beoordelen van een Case Study is deze samengevat in een datapreparatie tabel. De beoordelingen en de datapreparatie tabellen zijn terug te vinden in bijlage 6.

2. Resultaten

Uit de zoekactie zoals beschreven in hoofdstuk 1 'Materiaal en Methoden' kwamen 162 referenties naar voren, waarvan er na het ontdubbelen 91 referenties overbleven. 71 referenties vielen af vanwege het niet overeenkomen met het onderwerp. De overige 20 referenties zijn gescreend en aan de hand daarvan zijn er 15 referenties bestudeerd. Na de selectie zijn er 6 referenties geïnccludeerd, omdat uitsluitend deze artikelen overeen kwamen met het onderwerp. 4 artikelen geven klinische informatie weer over het therapeutische effect en 2 artikelen gaan over de efficiëntie. Voor de bepaling van het 'level of evidence' van de geïnccludeerde artikelen is gebruik gemaakt van het 'Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg' CBO 2007. De niveaus zijn hieronder terug te zien achter de auteursnaam. Om de methodologische kwaliteit te beoordelen is gebruik gemaakt van datapreparatie modellen van het CBO (bijlage 6).

- 2 syntheses (systematische reviews)
 - Langer & Rogowski, (2009) (niveau A2)
 - Villela & Santos, (2009) (niveau A1)
- 3 studies (originele artikelen in tijdschriften)
 - (RCT) Setta, Elshahat, Elsherbiny, Massoud, & Safe, (2011) (niveau B)
 - (Cohort) Margolis, Bartus, Hoffstad, Malay & Berlin, (2005) (niveau B)
 - (Case studie) Mehrannia, Vaezi, Yousefshahi & Rouhipour, (2013) (niveau C)

Bron: Scholten, Offringa & Assendelft (2014).

De economische evaluatie van Dougherty (2008) is beoordeeld aan de hand van een economische checklist en kan daarom niet worden ingedeeld in een level of evidence.

Design studies

Effectiviteit

Er zijn exact vier studies waarin onderzoek is gedaan naar de effectiviteit van het PRP.

De studie van Margolis en collega's (2005) geeft inzicht over het rhPDGF, een van het plaatjes afkomstige groeifactor dat wordt gemaakt in het lab. De effectiviteit van het rhPDGF is onderzocht door middel van een retrospectieve cohort studie. Voor het cohort zijn gegevens uit studies gebruikt waarin patiënten zijn behandeld met een diabetische neuropatische voetulcus (DNFU). Deze werden geëvalueerd tussen 1998 en 2004. Binnen deze jaartallen zijn 24.898 proefpersonen gevonden die voldeden aan de criteria voor DNFU. Hiervan ontvingen 2.394 (9,6%) proefpersonen de rhPDGF.

Villela en Santos (2009) voerden een systematische review uit over de effectiviteit van PRP, waarin 56 artikelen zijn voorgeselecteerd. Twee beoordelaars hebben onafhankelijk van elkaar uiteindelijk achttien artikelen geïnccludeerd. Van alle artikelen bleken er vier voldoende homogeen te zijn waarover een meta-analyse is uitgevoerd. De overige 14 artikelen voldeden niet aan de criteria voor de meta-analyse. Van de 123 patiënten in de meta-analyse ontvingen 62 patiënten de behandeling met PRP en 61 patiënten zaten in de controle groep (placebo).

Setta en collega's (2011) voerden een RCT uit naar het PRP in vergelijking met plaatjes arm plasma (PPP). Hierin werden 24 patiënten met een chronische diabetische ulcus geïnccludeerd en systematisch gerandomiseerd in twee groepen: PRP (n=12) en de PPP groep (n=12). Twintig weken lang werden de patiënten behandeld conform het protocol. Twee keer per week werd de verbandwisseling uitgevoerd en werd het PRP of PPP aangebracht. Eén keer per week werd de wond geëvalueerd waarbij de dimensies (lengte en breedte) werden opgemeten met een centimeter. Andere wondvariabelen zoals exudaat, necrotisch weefsel, infectie en granulatie werden daarbij eveneens gedocumenteerd.

Mehrannia en collega's (2013) voerden een case report uit bij een 71-jarige man met diabetische ulcera aan beide voeten. De wonden zijn veroorzaakt als gevolg van diabetische neuropathie.

Door het niet meer waarnemen van de extreme temperatuur aan de ondergrond, zijn de voeten verbrand waarna het een chronische wond werd. Het PRP werd 4 mm diep in de wond geïnjecteerd en 1 cm van de perifere huid waarna standaard wondzorg werd toegepast. De eerste verbandwisseling werd na tien dagen uitgevoerd.

Efficiëntie

Dougherty (2008) maakte een kostenbaten analyse waarin de economische voordelen van PRP gel werden onderzocht. Als eerste hebben ze de kosten van de behandeling met PRP gel vergeleken met een zout oplossing gel. Dit heet de 'baseline analyse'. Er werd een computermodel gebruikt om een simulatie (kansberekening) te maken van de kosteneffectiviteit van PRP in vergelijking met zout oplossing gel. Hiervoor werden gegevens gebruikt van in het verleden gepubliceerde artikelen over de genezingswaarden. Het model had twee behandelingsarmen, namelijk het PRP gel en de zoutoplossing gel. Het toepassen van de PRP gel of zoutoplossing gel was twee keer per week, met een maximum van 12 weken of wanneer de genezing eerder plaatsvond. Er werden vier mogelijke uitkomsten gebruikt: niet geheeld, geheeld, geamputeerd en overleden. Er werd een berekening gemaakt op basis van de resultaten van de verkregen artikelen, welke kans een patiënt had om van een niet geheelde status naar een geheelde status of amputatie status ging na de behandeling met PRP of zoutoplossing gel. Door middel van simulatie werd het mogelijk om de uitkomstmaten van status te veranderen op basis van de kansberekening voor iedere week. Indien de patiënt tussentijds overleed dan veranderde dit naar de overlijdensstatus. Met andere woorden de ene week kan de wond bijvoorbeeld van geheeld naar amputatie gaan.

Daarnaast heeft er een 'sensitivity analyse' plaatsgevonden waarin de kosten over de standaard wondzorg zijn berekend.

Een systematic review naar economische evaluaties van mensafkomstige cel producten, waaronder Becaplermin (REGRANEX® Gel), is uitgevoerd door Langer en Rogowski (2009).

Becaplermin is een product gemaakt vanuit bloedplaatjes afgeleide groeifactoren (rhPDGF), die worden ingezet bij de behandeling van neuropathische diabetische voetulcera. Twee reviewers beoordeelde onafhankelijk van elkaar de kwaliteit van de gezondheidseconomische evaluaties die uit de zoektocht naar voren kwamen. Twee specifieke recente kwaliteit checklisten werden ingezet voor het beoordelen van de studies. Langer en collega (2009) vonden vijf studies die de kosteneffectiviteit onderzochten van Becaplermin over een periode van 12 maanden.

Uitkomstmaten effectiviteit

In het retro-perspectieve onderzoek van Margolis en collega's (2005) zijn 24.898 proefpersonen gevonden met een DNPU. 2.394 proefpersonen ontvingen hiervan rhPDGF (9,6%) en 802 proefpersonen genazen hiervan (33,5%). Voor de proefpersonen die rhPDGF gebruikten lag de genezing op een gemiddelde van 14 weken (25%: 2 weken, 75%: 20 weken). Het relatieve risico (RR) van de helende wonden lag op $RR = 1.32$ (1.22, 1.38) waaruit blijkt dat de groep met de rhPDGF meer kans hadden op genezing dan de proefpersonen met de standaardtherapie.

In de meta-analyse van het onderzoek van Villela en collega (2009) genazen 47 (75,8%) van de 62 wonden die behandeld waren met PRP. In de controle groep genazen 43 (70,5%) van de 61 wonden niet. Het gemiddelde van de meta-analyse laat zien dat er een positief resultaat is met een significant effect. Dit leverde een betrouwbaarheidsinterval op van 95%: 2,94-20,31.

In het onderzoek van Setta en collega's (2011) werd de heling aangegeven in weken en lag de gemiddelde helingduur bij het PRP op 11,5 weken en bij de PPP op 17 weken. De one-way ANOVA test en de post hoc test werden gebruikt voor de statistische analyse dat een significant verschil aantoonde van $p < 0,005$. Verder is de Kaplan-Meier test en de log-rank test gebruikt voor het bepalen van de helingduur, dat statistisch significant bleek te zijn (Setta et al., 2005).

In het case report van Mehrannia en collega's (2013) waren er geen tekenen van infectie of purulentie na het beoordelen van de wond na tien dagen. Na twintig dagen begon het weefsel te granuleren met epithelialisatie in het vooruitzicht. De wond was genezen aan het einde van de 8 maanden follow-up periode. Tabel 3 geeft een overzicht van de uitkomsten.

Tot slot kan er uit de artikelen niet worden opgemaakt op welke categorie voetulcera het PRP toepasbaar is.

Tussenconclusie

Niveau 2	Het lijkt aannemelijk dat het gebruik van PRP bij de diabetische voet effectief is en leidt tot een snellere genezing. <i>A2 Margolis et al. 2003, Mehrannia et al. 2013, Setta et al. 2011, Villela et al. 2009.</i>
-----------------	--

Tabel 3

Onderzoek	Patiënten (N=)	Geheeld	Niet geheeld
Margolis, Bartus, Hoffstad, Malay & Berlin (2005)	N= 2.394	802	1.592
Villela & Santos (2009)	N= 62	47	15
Setta, Elshahat, Elsherbiny & Massoud (2011)	N=24	Met PRP in 11,5 weken geheeld	Met PPP in 17 weken geheeld.
Mehrannia, Vaezi, Yousefshahi & Rouhipour (2013)	1	Na 8 maanden	-

Uitkomstmaten efficiëntie

Volgens het onderzoek van Dougherty (2008) kost het per behandeling \$450 om PRP gel toe te passen. De totale kosten van PRP gel bedraagt \$15.159, in vergelijking met \$33.214 voor de zoutoplossing gel. Dit komt uit op een verschil van \$18.055. De standaard wondzorg komt uit op \$40.073. De kosten werden berekend over een periode van vijf jaar per patiënt. PRP bleek het meest goedkoop berekend over een periode van vijf jaar.

De kosten die gemaakt worden in de studie van Langer en Rogowski (2009) werden de kosten berekend over een periode van twaalf maanden. In alle vijf geïnccludeerde studies die zijn opgenomen in deze systematische review bleek dat de kosten lager lagen bij de Becaplermin gebruikers. In één van de vijf studies komt naar voren dat de kosten van Becaplermin op \$11,708 uitkomen en voor de standaard wondzorg op \$12,078. Tabel 4 geeft een overzicht van de uitkomsten.

Tussenconclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de kosten die gemaakt worden bij de behandeling van de diabetische ulcus efficiënter zijn dan de kosten van de behandeling van de standaard wondzorg. <i>A2 Dougherty, 2008; Langer et al., 2009</i>
-----------------	--

Tabel 4

Onderzoek	PRP	Becaplermin	Standaard wondzorg	Kosten over 5 jaar
Dougherty (2008)	450 per behandeling \$3031 (12 maanden)		\$8014 (12 maanden)	PRP \$15.159 Wondzorg \$40.073
Langer en collega (2009) SR				
Persson, Willis, Odegaard, & Apelqvist, (2000)		\$11,708 (12 maanden)	\$12,078 (12 maanden)	\$58.540 Becaplermin \$60.390 Wondzorg
Ghatnekar, Persson, Willis, Wright, & Ödegaard, (2000)		\$10,403 (12 maanden)	\$10,880 (12 maanden)	\$52.015 Becaplermin \$54.400 Wondzorg
Ghatnekar, Persson, Willis, & Ödegaard (2001)				
- Frankrijk		\$11.993 (12 maanden)	\$11.977 (12 maanden)	\$59.965 Becaplermin \$59.885 Wondzorg
- Zweden		\$11.783 (12 maanden)	\$12.168 (12 maanden)	\$58.915 Becaplermin \$60.840 Wondzorg
- Zwitserland		\$13.832 (12 maanden)	\$14.112 (12 maanden)	\$69.160 Becaplermin \$70.560 Wondzorg
- Verenigd Koninkrijk		\$17.133 (12 maanden)	\$17.601 (12 maanden)	\$85.665 Becaplermin \$88.005 Wondzorg
Kantor & Margolis (2001)		Na 20 weken \$70,86 duurder dan standaard behandeling wondcentrum.	Na 20 weken \$36.6 duurder dan Becaplermin	\$4758 wondzorg duurder dan Becaplermin \$9211 Becaplermin duurder dan standaard behandeling wondcentrum
Sibbald, Torrance, Hux, Attard & Milkovich (2003)		\$167 per patiënt	-	\$835 Becaplermin

3. Discussie

In de discussie komen een aantal punten naar voren die tezamen met de resultaten van belang zijn, om een antwoord kunnen geven op de hoofdvraag en daarmee samen de conclusie vormen. In bijlage 7 staan de individuele discussies uitgewerkt van Imara Weijdema en Floortje Brand.

Eigen onderzoeksopzet

Om te beginnen eerst een kritische kijk op de eigen onderzoeksopzet. Er zijn een aantal punten waaruit blijkt deze de resultaten mogelijk hebben beïnvloed. Uit de zoektocht bleek dat er na de richtlijn diabetische voet (2006), weinig literatuur over dit onderwerp op de gebruikte databanken is gepubliceerd. Daardoor is ervoor gekozen om naast het PRP ook de artikelen over het rhPDGF mee te nemen. Dit is de enige groeifactor die zelfstandig onderzocht is, dat blijkt uit de artikelen verkregen vanuit de zoektocht. Mogelijk heeft dit verschil invloed gehad op de resultaten omdat bij PRP meerdere groeifactoren een rol spelen en het bij rhPDGF maar om slechts één groeifactor gaat. Door het geringe aantal verkregen artikelen zijn er maar twee met een hogere bewijskracht (Langer & Rogowski, (2009); Villela & Santos, (2009). Verder heeft de zoektocht mogelijk tot taalbias geleid omdat er alleen is gezocht naar Engelse en Nederlandse artikelen.

Een ander belangrijk punt is, dat er in de onderzoeksvraag niet meegenomen is wat de eventuele bijwerkingen van het PRP zijn. De opgenomen artikelen betreffen vaak een tijdsduur van een paar maanden. Mogelijk komen hierdoor eventuele bijwerkingen met een lange latentietijd niet tot ontwikkeling binnen deze onderzoeken. Er zijn namelijk auteurs die stellen dat gebruik van PRP zou kunnen leiden tot maligniteiten (Gosens, 2011). Daarentegen zijn er andere theorieën waaruit kan worden opgemaakt dat de groeifactoren niet direct mutageen zijn (Gosens, 2011). Sitsen en Vasbinder (2012) vermelden dat het rhPDGF bijwerkingen kent als huidreacties, infecties en pijn. Kortom lijkt het belangrijk dat de bijwerkingen worden opgenomen in de vraagstelling.

Opvallendheden per artikel

Effectiviteit

Margolis en collega's (2005) hebben het onderzoek gericht op de neuropatische diabetische voetulcera die behandeld werden met rhPDGF. In het cohort zaten een aantal variabelen aangaande de "baseline characteristics" tussen de twee groepen. Doordat de groepen statistisch verschillend waren kan dit ertoe hebben geleid dat belangrijke prognostische variabelen mogelijk effect hebben gehad op de uitkomsten (Scholten et al., 2014).

Villela & Santos (2009) voerden een meta-analyse uit over vier van de achttien geselecteerde artikelen. Hieruit kwam een betrouwbaarheidsinterval van 95% 2.94-20.31. Volgens Kuiper, Verhoef, Cox en Louw (2011) dien je bedacht te zijn op brede betrouwbaarheidsintervallen, omdat de precisie van de schatting bepaald wordt door een smalle betrouwbaarheidsinterval. Daar komt bij dat de berekening is gemaakt over kleine studies waardoor de brede betrouwbaarheidsinterval (CI) weinig informatie oplevert (Scholten et al., 2014).

Doordat er geen volledige follow-up beschreven staat in het artikel van Setta en collega's (2011) en er twee afvallers waren in de PPP groep, kan dit mogelijk tot vertekening van de resultaten hebben geleid (Scholten et al., 2014).

Omdat het onderzoek klein is (n24) heeft het een laag onderscheidingsvermogen. Volgens Scholten en collega's (2014) houdt dit in dat de klinische relevante effecten hierdoor niet te detecteren zijn. De p-waarde zou alleen bruikbaar zijn bij het trekken van conclusies indien de onderzochte groep van juiste groottes zijn (Scholten et al., 2014).

In het case report van Mehrannia en collega's (2013) wordt een patiënt behandeld met diabetische voetulcera die is opgelopen door verbranding. Omdat in dit geval de brandwond binnen het causale verband ligt kunnen er vraagtekens worden gezet of deze wond wel voldoende overeenstemming vertoont met de diabetische voetulcera. Het onderzoek van Mehrannia en collega's (2013) heeft bij voorbaat een laag niveau van evidence. De kracht van het bewijs wordt hierdoor als laag geïnterpreteerd. Verder wordt er niet vermeld hoeveel beoordelaars er waren en ontbreken er gegevens over de frequentie van de metingen en waar precies op beoordeeld is. Er wordt uitsluitend een onnauwkeurig beloop gegeven van het wondbeeld, op drie meetmomenten tezamen met foto's. Met het blote oog is niet waar te nemen of er sprake is van ondermijning. Volgens Frykberg, Driver, Carman, Lucero, Boris-Hale et al., (2010) heeft de diabetische voet meestal een klein gebied en een groot volume dat te wijten is aan de diepte. In de studie van Mehrannia en collega's (2013) staat de diepte niet beschreven waardoor het mogelijk zou kunnen zijn dat er sprake is van ondermijning.

Efficiëntie

Wat betreft de economische studies wordt in de studie van Langer en Rogowski (2009) de kostenberekening uitgevoerd over het gebruik van Becaplermin. Becaplermin bevordert de granulatie en is een via recombinant DNA-technieken verkregen humane bloedplaatjes groeifactor (Becaplermine, 2001). Deze systematische review heeft vijf studies geïnccludeerd die de kosten hebben berekend over deze groeifactor. Aangezien deze stof onder het rhPDGF valt en daarmee wordt verkregen als een stof dat uit het lab komt, brengt dit mogelijk hogere kosten met zich mee dan PRP alleen. De studie van Dougherty (2008) laat zien dat er inderdaad een verschil is in kosten tussen het PRP en het rhPDGF. De kosten, berekend over vijf jaar, komen voor het PRP uit op \$15.159 tegenover \$47.252 voor het rhPDGF.

Langer en Rogowski (2009) hebben gegevens in hun systematische review verkeerd overgenomen uit de geïnccludeerde studies. De volgorde van bedragen zijn onjuist overgenomen uit het origineel vanuit het rekenmodel van Ghatneker et al., (2001). Het Becaplermin is namelijk omgedraaid met de cijfers van de standaard wondzorg. Hierdoor is ervoor gekozen om de andere geïnccludeerde studies in het artikel van Langer en Rogowski (2009) te controleren en staan de cijfers in dit onderzoeksrapport juist beschreven in het hoofdstuk resultaten. Wat tevens opvallend is aan de vijfde studie (tabel 4) van Langer en Rogowski (2009) is dat de kosten hier uitkwamen op \$167 per patiënt. Er valt niet te herleiden welke kosten hierin wel of niet zijn meeberekend en kan er niks gezegd worden waarom deze zoveel lager zijn.

Zowel in de studie van Dougherty (2008) als die van Langer en Rogowski (2009) wordt niet aangegeven of de kosten liggen in het personeel, bereiding van het PRP of het materiaal. Daar komt bij dat er landspecifieke patronen van invloed zouden kunnen zijn op de kosten, zoals Langer en Rogowski (2009) in het onderzoek al aangaven.

Variëteit en ontbreken van gegevens

Ten eerste kwam in de artikelen niet naar voren in welke categorie de diabetische ulcera zich bevonden. Uitsluitend Margolis en collega's (2005) geven aan dat 15% van de wonden werd gecategoriseerd als een graad vier ulcus of hoger. Direct daarachter staat vermeld dat bij deze classificatie ligamenten, botdelen en necrotisch weefsel en in sommige gevallen osteomyelitis aanwezig is. Deze ulcera worden geassocieerd met niet helende wonden met een verhoogd risico op amputatie. Er zijn meerdere classificatiesystemen ontwikkeld (bijlage 1, achtergrond) waaronder het "University of Texas Wound Classification System". Uit onderzoek bleek dat de wonden die binnen dit systeem vielen onder graad 3 (bot- of gewrichtsaantasting), de kans op amputatie elf maal zo hoog ligt (Classificatie, n.d.). Het is van belang om te weten of het PRP inderdaad ook voor deze wonden werkzaam is. Door het ontbreken van de categorisering of graadindeling in de artikelen kan hierover geen uitspraak worden gedaan.

Het tweede punt is dat er verschillen zaten in het behandelprotocol of dat deze niet stonden beschreven. Hierdoor wordt het bemoeilijkt om te bepalen hoe vaak en op welke manier er behandeld moet worden met het PRP. De artikelen die de preparatie van het PRP weergeven zijn die van Mehrannia et al.,(2013) & Setta et al., (2011). Mogelijk spelen de preparatie, de applicatie en frequentie van toediening een belangrijke rol binnen de tijdsduur van de wondheling. Uitsluitend in het artikel van Setta en collega's (2011) staat een volledig protocol met de technische gegevens, applicatie, behandel frequentie en behandelwijze beschreven.

Ten derde staat de meetprocedure niet nauwkeurig beschreven in de onderzoeken. Setta en collega's (2011) gaven aan dat de wondgroottes met een centimeter gemeten zijn. Margolis en collega's (2005); Mehrannia en collega's (2013) beschreven niet welk meetinstrument gebruikt is om aan de uitkomsten te komen. Villela en Santos (2009) beschreven zowel de wondgroottes, evenals de wijze waarop gemeten is niet. Hierdoor zou kunnen worden afgevraagd in hoeverre de gegevens in de resultaten betrouwbaar zijn. Er kan namelijk geen uitspraak worden gedaan of de gegevens verzameld zijn onder identieke omstandigheden en of deze op toevalsfouten berust. Dit heeft er mogelijk toe geleid dat de onderzoeker niet zeker is van de juiste uitkomstwaarden voor een bepaalde variabele (Dassen, Keuning, Jansen & Jansen, 2011).

Praktische relevantie

Door onvolledige gegevens over de klinische karakteristieken zoals de tijdsduur van de wond, categorie of graad, kan er geen concreet oordeel worden gedaan over de toepasbaarheid voor de huidtherapeut en andere medici in de praktijk. De ernst van de wonden staat veelal niet beschreven waardoor het niet mogelijk is te bepalen of de proefpersonen overeenkomen met de eigen patiënten. Er ontbreken gegevens over biologische en klinische plausibiliteit en of er positievere resultaten zijn behaald in bepaalde subgroepen. Verder is niet duidelijk wat de verschillen zijn tussen de faciliteiten die in de onderzoeken zijn gebruikt voor de PRP behandeling. Daardoor kan er niet worden beoordeeld of deze overeenkomen met de eigen praktijk.

Tot slot kan er getwijfeld worden aan de onafhankelijkheid van de onderzoekers en de interpretatie van de resultaten. Sponsoring heeft mogelijk ook invloed gehad op de uitkomsten van de studies zowel naar de effectiviteit als de efficiëntie, die van Villela en collega's (2009) niet meegerekend.

4. Conclusie

Het antwoord op de onderzoeksvraag, “In hoeverre behoren de groeifactoren bekend uit het ‘plaatjes rijk plasma’ een vaste plek te krijgen binnen de wondbehandeling van de diabetische ulcus, volgens de recente literatuur?” kan als volgt worden beantwoord:

Uit de onderzoeken naar de effectiviteit komt naar voren dat de diabetische voetulcera een hogere genezingstendens kent indien er PRP wordt toegepast. Daarentegen zijn er twijfels over de onnauwkeurige beschrijvingen over de meetgegevens en over de methodologische kwaliteit. Hierdoor kan nog niet worden vastgesteld of het PRP een standaard plek behoort te krijgen binnen de wondzorg, daarvoor is er te weinig bewijskracht. Er wordt niet vermeld op welke categorie diabetische voetulcera het PRP toepasbaar is.

Uit de kostenbaten analyses komt naar voren dat het gebruik van PRP en rhPDGF vergeleken met de standaard wondzorg efficiënter blijken te zijn.

Graag doen de auteurs van dit onderzoeksrapport de volgende aanbevelingen:

- Er wordt aangeraden om een protocol te ontwikkelen voor de preparatie en het gebruik van PRP. Dit zal er voor kunnen zorgen dat de behandeling generaliseerbaar is en de kwaliteit wordt gewaarborgd. Zo kan er in iedere praktijk en-/of ziekenhuis de behandeling toegepast worden. Belangrijk hierbij is ook om te kijken naar andere adjuvante middelen en een vergelijking te maken met het PRP. Het is van belang dat de kosten inzichtelijk worden gemaakt om te bepalen in hoeverre een praktijk al beschikt over speciale apparatuur of voldoende geschoold personeel.
- Er zou onderzocht kunnen worden wat de ideale therapeutische samenstelling aan groeifactoren is uit het PRP. Hierdoor zal het eenvoudiger worden om kwaliteit van de samenstelling te verkrijgen voor het beste resultaat.
- Het is van belang dat onderzoek duidelijk maakt voor welke categorie diabetische ulcera de behandeling zinvol zou zijn. Pas dan kan er beter bepaald worden of het PRP een vaste plek verdient binnen deze behandeling. Daar komt bij dat eventuele bijwerkingen onderzocht dienen te worden en is het van belang voor patiënt en behandelaar om te weten wat de contra-indicaties zijn.
- Verder is het belangrijk om gegevens te verkrijgen over het verschil in genezingsduur tussen de ontvanger en niet ontvangers van het PRP. Daarmee kan worden overwogen in hoeverre die eventueel snellere heling van belang is en of dit opweegt tegen de kosten.
- Meer onderzoeken kunnen worden uitgevoerd met een hogere bewijskracht en een grotere onderzoekspopulatie. Zodat de uitkomstwaarden over de significantie en betrouwbaarheidsinterval nauwkeurige informatie opleveren.

Literatuurlijst

Braun, B.A., Kim, D.P.M., Margolis, M.D., Peters, M.D., & Lavery D.P.M. (2006). Guidelines for the treatment of diabetic ulcers: an update

Becaplermin topical side effects. (2014). Gevonden op 04-01-2015, op <http://www.drugs.com/sfx/becaplermin-topical-side-effects.html>

Cavanagh, P.R., Buse, J.B., & Frykberg, R.G. (1999) Diabetic foot wound care, consensus development conference diabetes care. *American Diabetes Association*. 22, 1354-60.

Dassen, W.N., Keuning, F.M., Jansen, G.J., & Jansen, W.S. (2011). *Lezen en beoordelen van onderzoekspublicaties*. Amersfoort: Thiememeulenhoff

Diabetische voeten, (2014). Wondbehandeling. Gevonden op 28-10-2014, op <http://diabetische-voeten.nl/wondbehandeling/>.

Dougherty, E.J. (2008). An evidence-based model comparing the cost-effectiveness of platelet-rich plasma gel to alternative therapies for patients with nonhealing diabetic foot ulcers. *Advances in skin & wound care*, 21.

El-Sharkawy, H., Kantarci A., Deady, J., Hasturk, H., Liu, H., Alshahat, M., & Van Dyke T. (2007). Platelet-Rich Plasma: Growth Factors and Pro- and Anti-Inflammatory Properties. *Journal of Periodontology*, 78, No. 4, 661-669.

Frykberg, R.G., Driver, V., Carman, D., Lucero, B., Borris-Hale, C., Fylling, C, et al. (2010). Chronic wounds treated with a physiologically relevant concentration of platelet-rich plasma gel: a prospective case series. *Ostomy wound manage*, 56, 36-44.

Ghatnekar, O., Persson, U., Willis, M., Wright, T., & Ödegaard, K. (2000): The costeffectiveness in the UK of treating diabetic lower extremity ulcers with becaplermin gel. *Journal of Drug Assessment*, 3(4), 243-251.

Ghatnekar, O., Persson, U., Willis, M., & Odegaard K. (2001). Cost effectiveness of Becaplermin in the treatment of diabetic foot ulcers in four European countries. *Pharmacoeconomics*, 19, 767-778.

Gosens, T. (2011a). Is autoloog plaatjes rijk plasma de oplossing in de behandeling van wekedelen- en kraakbeenletsels? *Nederlands Tijdschrift voor Orthopedie*. 74, 60-98.

Gosens, T. (2011b). Is PRP de oplossing bij weke delen en kraakbeen letsels?. Gevonden op 22-10-2014, op <https://fysioforum.nl/2011/10/08/is-prp-de-oplossing-bij-weke-delen-en-kraakbeen-letsels/>.

Jochems, A.A.F., & Joosten, F.W.M.G. (2009). *zakwoordenboek der Geneeskunde*. Doetinchem: Elsevier

Jones, G. (2010). Basic science and clinical applications of platelet-rich plasma. *Sports medicine update*, 20.

Kantor, J., & Margolis, D.J. (2001). Treatment options for diabetic neuropathic foot ulcers: a cost-effectiveness analysis. *Dermatol Surg*, 27(4), 347-351

- Kuiper, C., Verhoef, J., Cox, K., & Louw de, D. (2011) *Evidence-based practice voor paramedici. Methodiek en toepassing*. Den Haag: Lemma
- Langer, A., & Rogowski, W. (2009). Systematic review of economic evaluations of human cell-derived wound care products for the treatment of venous leg and diabetic foot ulcers. *BMC health services research*, 9:115.
- Margolis, D.J., Bartus, C., Hoffstad, O., Malay, S., & Berlin, J.A. (2005). Effectiveness of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Wound repair and regeneration*, 13, 531–536.
- Marx, R.E. (2004) Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. *J Oral Maxillofac Surg*, 62, 489-496.
- Mehrannia, M., Vaezi, M., Yousefshahi, F., & Rouhipour, N. (2013) platelet rich plasma for treatment of nonhealing diabetic foot ulcers: a case report. *Canadian Journal of Diabetes*, 38, 5-8.
- Nagai, M.K., & Embil, J.M. (2002). Becaplermin: recombinant platelet-derived growth factor, a new treatment for healing diabetic foot ulcers. *Expert Opin Biol*; 2, 211–18.
- Nationaal Kompas Volksgezondheid. (2014). Gevonden op 27-08-2014, op <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/endocriene-voedings-en-stofwisselingsziekten-en-immuniteitsstoornissen/diabetes-mellitus/omvang/>.
- Nobre, M.R.C, Bernardo, W.M, & Jatene, F.B. (2004) Evidence based clinical practice. Part 1 well structured clinical questions. *Rev Assoc Med Bras*, 49, NO 4.
- Oostendorp, V., Hulst, I., Lenselink, E., Manupassa, R., Pagrach, B., Visser, R., et al. (2013). Wondenboek (WCS). *Diabetische voet*. WCS Kenniscentrum Wondzorg: Leiden.
- Papanas, N., & Maltezos, E. (2007). *Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers: new technologies, any promises?* *Int J Low Extrem Wounds*. 3, 37-53.
- Persson, U., Willis, M., Odegaard, K., & Apelqvist, J. (2000). The cost-effectiveness of treating diabetic lower extremity ulcers with becaplermin (Regranex): a core model with an application using Swedish cost data. *Value Health* 2000, 3(Suppl 1), 39-46.
- Poortvliet, M.C., Schrijvers, C.T.M., & Baan, C.A. (2007). *Diabetes in Nederland. Omvang, risicofactoren en gevolgen, nu en in de toekomst*. Bilthoven: RIVM.
- Schaper, N.C., van Baal, J.G., Bertelsmann, F.W., Buchrnhornen, P.W.C., Diepersloot, R.I.A., Faber, W.R., et al. (2006). Richtlijn diabetische voet, onderbouwing.
- Scholten, R.J.P.M., Offringa, M., & Assendelft. Inleiding in de evidence-based medicine. Bohn Stafleu van Loghum: Houten.
- Setta, H.S., Elshahat, A., Elsherbiny, K., & Massoud, K. (2011). Platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study. *International wound journal*, 8, 307-312.
- Sibbald, R.G., & Mahoney, J. A. (2003). Consensus report on the use of vacuum-assisted closure in chronic, difficult-to-heal wounds. *Ostomy/Wound Management*, 49, 52-66.

Sibbald R.G., Torrance G., Hux M., Attard C., & Milkovich, N. (2003) Cost-effectiveness of becaplermin for non healing neuropathic diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage*, 49(11), 76-84.

Sitsen, A., & Vasbinder, E. (2012). *Geneeskundig jaarboek*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

Villela, D.L., & Santos, V.L.C.G. (2009). Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. *Growth factors*, 28(2), 111-116.

Yager, D.R., & Nwomeh, B.C. (1999). Het proteolytische milieu in chronische wonden. *Wound repair and regeneration*. 6, 433- 441.

Bijlage 1 Achtergrond

Het ontstaan van de diabetische voet is meestal een combinatie van meerdere risicofactoren. Bij de meeste patiënten speelt polyneuropathie een rol, 20% van de diabetespatiënten heeft neuropathie. Neuropathie kan leiden tot ongevoeligheid in de voet, een abnormaal looppatroon en een verhoogde druk en/of schuifkrachten. De belasting tijdens het gaan en staan is hierbij verhoogd. De schokdempende werking van het subcutaan weefsel is verminderd en kan bijdragen aan de mechanische overbelasting van de voet. Enerzijds ontstaat er door de neuropathie een verminderde zweetsecretie. Dit heeft als gevolg een droge kwetsbare huid en anderzijds een gestoorde regulatie van de doorbloeding. Dit heeft als gevolg dat de arterio-veneuze shunts open blijven en er kenmerkend een warme voet ontstaat met neiging tot oedeemvorming (Schaper et al., 2006). Bij het gaan en staan ontstaat er een verhoogde druk waardoor de doorbloeding van het subcutane weefsel kan afnemen. Dit leidt tot beschadiging aan de dieper gelegen weefsel zonder zichtbare afwijkingen. De reactie op de druk en schuifkrachten reageert de huid met de vorming van eelt. Door de overmatige eelt vorming kan de druk en schuif krachten nog meer toenemen. Dit is vaak het voorstadium van een voetulcus. Uiteindelijk ontstaat er een blaar of een huiddefect. De patiënt blijft vaak door het gevoelsverlies doorlopen op de aangedane voet. Ongeveer 50-60% van de voetulcera zijn 'neuropathisch' (Schaper et al., 2006).

Een obstructief atherosclerotisch perifereer vaatlijden is in combinatie met een klein trauma de oorzaak van een zuiver ischemische ulcus. Dit treedt bij de minderheid van de patiënten op. Een neuro-ischemische ulcus komt bij de overige patiënten voor. De symptomen van ischemie zijn door de combinatie van neuropathie en ischemie vaak afwezig. Micro-angiopathie is niet de primaire oorzaak van een ulcus. Men dient zich te realiseren dat bij ischemie/gangreen aan de tenen dat de arteriële bloedvoorziening geschiedt via de eindarteriën. Hierdoor kan een gering oedeem bij een gecompromitteerde arteriële bloedvoorziening van de teen leiden tot gangreen (Schaper et al., 2006).

Om een wond te definiëren zijn er classificaties opgesteld. Hieronder worden de verschillende classificaties beschreven.

Classificatie volgens Wagner

Graad	
0	Geen wond, evt. voetmisvorming of cellulitis
1	Oppervlakkige ulceratie
2	Diep ulcus tot aan het gewrichtskapsel, de pezen of botten
3	Diep ulcus met abscesvorming, osteomyelitis, infectie van het gewrichtskapsel
4	Beperkte necrose van de voorvoet of de hiel
5	Necrose van de gehele voet

Bron: www.hartmann-academie.nl

Diagnosestructuur bij het diabetisch voetsyndroom (naar H. Reike)

1	Basisaandoening (neuropathie, arterieel vaatlijden, mengvorm, osteoartropathie)
2	Lokalisatie (bijv. tenen, voorvoet, hiel, littekens)
3	Omvang van de wond (bijv. graag 0-5 volgens Wagner; Armstrong-classificatie)
4	Fase van e wondgenezing (reiniging, granulatie en epithalisatie)
5	Infectie (ja/nee; wel/geen bedreiging voor extremiteit)

Bron: www.hartmann-academie.nl

**Diabetische wondclassificatie van de University of Texas in San Antonio
(‘Armstrong-Classificatie’)**

Graad			
0	1	2	3
A= volledig geëpithaliseerde pre- of postulcereuze wond .	A= oppervlakkige wond zonder pees- of kapselaantasting	A= wond met pees- of kapselaantasting	A= wond met bot- of gewrichtsaantasting
B= volledig geëpithaliseerde pre- of postulcereuze wond met infectie	B= oppervlakkige wond zonder pees- of kapselaantasting met infectie	B= wond met pees- of kapselaantasting met infectie	B= wond met bot- of gewrichtsaantasting met infectie
C= volledig geëpithaliseerde pre- of postulcereuze wond met ischemie	C= oppervlakkige wond zonder pees- of kapselaantasting met ischemie	C= wond met pees- of kapselaantasting met ischemie	C= wond met bot- of gewrichtsaantasting met ischemie
D= volledig geëpithaliseerde pre- of postulcereuze wond met infectie en ischemie	D= oppervlakkige wond zonder pees- of kapselaantasting met infectie en ischemie	D= wond met pees- of kapselaantasting met infectie en ischemie	D= wond met bot- of gewrichtsaantasting met infectie en ischemie

Bron: www.hartmann-academie.nl

Bijlage 2 Zoekstrings

Pubmed

#	Actie	Zoekstring	Resultaat	Tijd
#45	Add	Search (((((((((((((((((((("Platelet-Rich Plasma"[Mesh]) OR platelet rich plasma gel) OR autologous conditioned plasma) OR platelet) OR platelet rich) OR platelet rich plasma) OR platelet rich plasma therapy) OR platelet rich plasma treatment) OR platelet rich plasma injection) OR platelet rich plasma injections) OR prp) OR prp therapy) OR prp treatment) OR prp injection) OR prp injections) OR platelet a-granules) OR growth factors) OR platelet-derived growth factor) OR epidermal growth factor) OR fibroblast growth factor) OR transforming growth factor) OR insuline-like growth factor) OR vascular endothelial growth factor) OR PDGF) OR TGF) OR VEGF) OR topical treatment) OR adjuvant therapy) OR topical basic fibroblast growth factor	1448591	12:09:37
#44	Add	Search topical basic fibroblast growth factor	213	12:07:51
#43	Add	Search adjuvant therapy	158496	12:07:09
#42	Add	Search topical treatment	73846	12:06:53
#41	Add	Search VEGF	51143	12:06:27
#40	Add	Search TGF	49774	12:06:15
#39	Add	Search PDGF	12841	12:06:06

Zoekstring 1

#	Actie	Zoekstring	Resultaat	Tijd
#38	Add	Search vascular endothelial growth factor	0	12:05:54
#37	Add	Search insuline-like growth factor	19	12:04:10
#36	Add	Search transforming growth factor	70022	12:03:45
#35	Add	Search fibroblast growth factor	44030	12:03:02
#34	Add	Search epidermal growth factor	64854	12:02:49
#32	Add	Search platelet-derived growth factor	21956	12:02:23
#31	Add	Search growth factors	1011721	12:01:53
#30	Add	Search platelet a-granules	12	12:01:35
#29	Add	Search prp injections	386	11:57:30
#28	Add	Search prp injection	673	11:57:22
#27	Add	Search prp treatment	3740	11:56:34
#26	Add	Search prp therapy	2944	11:56:24
#25	Add	Search prp	11268	09:58:25
#24	Add	Search platelet rich plasma injections	359	09:58:13
#23	Add	Search platelet rich plasma injection	633	09:58:03
#22	Add	Search platelet rich plasma treatment	3562	09:57:50
#21	Add	Search platelet rich plasma therapy	2924	09:57:44
#20	Add	Search platelet rich plasma	7448	09:57:23
#19	Add	Search platelet rich	9812	09:57:12
#18	Add	Search platelet	211338	09:57:00
#17	Add	Search autologous conditioned plasma	70	09:56:50
#16	Add	Search platelet rich plasma gel	564	09:56:07
#15	Add	Search "Platelet-Rich Plasma"[Mesh]	1609	09:55:23

#	Actie	Zoekstring	Resultaat	Tijd
#60	Add	Search (((((((((((((((((((("Wound Healing"[Mesh]) OR fracture healing) OR re-epithelialization) OR wound care) OR wound care nursing) OR wound care therapy) OR wound care therapies) OR wound therapy) OR wound treatment) OR wound repair) OR wound closure) OR regeneration	731043	12:16:23
#59	Add	Search regeneration	218053	12:15:32
#58	Add	Search wound closure	17405	12:14:25
#57	Add	Search wound repair	122019	12:14:14
#56	Add	Search wound treatment	554138	12:14:07
#55	Add	Search wound therapy	526680	12:13:58
#54	Add	Search wound care therapies	49285	12:13:43
#53	Add	Search wound care therapy	80141	12:13:32
#52	Add	Search wound care nursing	11732	12:13:18
#51	Add	Search wound care	96756	12:13:09
#50	Add	Search re-epithelialization	1640	12:13:03
#49	Add	Search fracture healing	18745	12:12:33
#48	Add	Search "Wound Healing"[Mesh]	93075	12:12:03

Zoekstring 2

#56	Add	Search (((((((((((("Diabetic Foot"[Mesh]) OR diabetic feet) OR diabetic foot ulcer) OR diabetic foot ulcers) OR diabetic foot ulceration) OR diabetic foot) OR chronic diabetic foot) OR chronic diabetic foot ulcers) OR chronic diabetic foot ulcer) OR diabetic foot care) OR diabetic foot treatment) OR diabetic foot ulcer treatment) OR diabetic wound) OR diabetic wounds) OR chronic diabetic wounds) OR diabetic foot wound) OR diabetic foot ulcer wound	14586	05:02:23	Zoekstring 3
#55	Add	Search diabetic foot ulcer wound	3208	05:00:52	
#51	Add	Search diabetic foot wound	3208	05:00:42	
#54	Add	Search chronic diabetic wounds	1111	05:00:32	
#53	Add	Search diabetic wounds	4844	05:00:12	
#52	Add	Search diabetic wound	6764	05:00:07	
#50	Add	Search diabetic foot ulcer treatment	7511	04:59:40	
#59	Add	Search diabetic foot treatment	7511	04:59:31	
#58	Add	Search diabetic foot care	3391	04:59:23	
#57	Add	Search chronic diabetic foot ulcer	1485	04:59:09	
#56	Add	Search chronic diabetic foot ulcers	1485	04:59:02	
#55	Add	Search chronic diabetic foot	1485	04:58:55	
#54	Add	Search diabetic foot	10174	04:58:46	
#53	Add	Search diabetic foot ulceration	3565	04:58:37	
#52	Add	Search diabetic foot ulcers	10174	04:58:27	
#51	Add	Search diabetic foot ulcer	10174	04:58:21	
#50	Add	Search diabetic feet	10443	04:58:11	
#49	Add	Search "Diabetic Foot"[Mesh]	5872	04:57:46	

Search	Add to builder	Query	Items found	Time	
#79	Add	Search (((((((((((((((((((("Platelet-Rich Plasma"[Mesh]) OR platelet rich plasma gel) OR autologous conditioned plasma) OR platelet) OR platelet rich) OR platelet rich plasma) OR platelet rich plasma therapy) OR platelet rich plasma treatment) OR platelet rich plasma injection) OR platelet rich plasma injections) OR prp) OR prp therapy) OR prp treatment) OR prp injection) OR prp injections) OR platelet a-granules) OR growth factors) OR platelet-derived growth factor) OR epidermal growth factor) OR fibroblast growth factor) OR transforming growth factor) OR insulin-like growth factor) OR vascular endothelial growth factor) OR PDGF) OR TGF) OR VEGF) OR topical treatment) OR adjuvant therapy) OR topical basic fibroblast growth factor)) AND (((((((((((("Wound Healing"[Mesh]) OR fracture healing) OR re-epithelialization) OR wound care) OR wound care nursing) OR wound care therapy) OR wound care therapies) OR wound therapy) OR wound treatment) OR wound repair) OR wound closure) OR regeneration)) AND (((((((((((("Diabetic Foot"[Mesh]) OR diabetic feet) OR diabetic foot ulcer) OR diabetic foot ulcers) OR diabetic foot ulceration) OR diabetic foot infections) OR diabetic foot) OR chronic diabetic foot) OR chronic diabetic foot ulcer) OR chronic diabetic foot ulcers) OR diabetic foot treatment) OR diabetic foot ulcer treatment) OR diabetic wound) OR chronic diabetic wound) OR diabetic foot wound) OR diabetic foot ulcer wound)	1445	12:33:09	Found items

#83	Add	Search (((((((((((((((((((("Platelet-Rich Plasma"[Mesh]) OR platelet rich plasma gel) OR autologous conditioned plasma) OR platelet) OR platelet rich) OR platelet rich plasma) OR platelet rich plasma therapy) OR platelet rich plasma treatment) OR platelet rich plasma injection) OR platelet rich plasma injections) OR prp) OR prp therapy) OR prp treatment) OR prp injection) OR prp injections) OR platelet a-granules) OR growth factors) OR platelet-derived growth factor) OR epidermal growth factor) OR fibroblast growth factor) OR transforming growth factor) OR insulin-like growth factor) OR vascular endothelial growth factor) OR PDGF) OR TGF) OR VEGF) OR topical treatment) OR topical basic fibroblast growth factor) OR adjuvant therapy)) AND (((((((((((("Wound Healing"[Mesh]) OR granulation tissue) OR fracture healing) OR re-epithelialization) OR wound care) OR wound care nursing) OR wound care therapy) OR wound care therapies) OR wound therapy) OR wound treatment) OR wound repair) OR wound closure) OR regeneration)) AND (((((((((((("Diabetic Foot"[Mesh]) OR diabetic feet) OR diabetic foot ulcer) OR diabetic foot ulcers) OR diabetic foot ulceration) OR diabetic foot) OR chronic diabetic foot) OR chronic diabetic foot ulcers) OR chronic diabetic foot ulcer) OR diabetic foot care) OR diabetic foot treatment) OR diabetic foot ulcer treatment) OR diabetic wound) OR diabetic wounds) OR chronic diabetic wounds) OR diabetic foot wound) OR diabetic foot ulcer wound) Filters: Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Case Reports; Comparative Study; published in the last 5 years; Humans	87	05:35:58	Found items + limits
-----	-----	--	----	----------	----------------------

Zoekstring 4 er nu bij

#98	Add	Search (((((((("Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR cost) OR cost-effectiveness) OR economic) OR cost-benefit) OR cost-benefit analyses) OR effectiveness) OR costs	1114673	06:11:17	Zoekstring 4
#97	Add	Search costs	261095	06:10:24	
#96	Add	Search effectiveness	285971	06:08:50	
#95	Add	Search cost-benefit analyses	63062	06:08:23	
#94	Add	Search cost-benefit	78516	06:07:59	
#93	Add	Search economic	695827	06:07:42	
#92	Add	Search cost-effectiveness	87949	06:07:32	
#91	Add	Search cost	599267	06:07:23	
#90	Add	Search "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]	59877	06:06:29	

Search	Add to basket	Search	Items found	Time
#99	Add	Search (((((((((((((((((((("Platelet-Rich Plasma"[Mesh]) OR platelet rich plasma gel) OR autologous conditioned plasma) OR platelet) OR platelet rich) OR platelet rich plasma) OR platelet rich plasma therapy) OR platelet rich plasma treatment) OR platelet rich plasma injection) OR platelet rich plasma injections) OR prp) OR prp therapy) OR prp treatment) OR prp injection) OR prp injections) OR platelet a-granules) OR growth factors) OR platelet-derived growth factor) OR epidermal growth factor) OR fibroblast growth factor) OR transforming growth factor) OR insuline-like growth factor) OR vascular endothelial growth factor) OR PDGF) OR TGF) OR VEGF) OR topical treatment) OR topical basic fibroblast growth factor) OR adjuvant therapy)) AND (((((((((((("Wound Healing"[Mesh]) OR granulation tissue) OR fracture healing) OR re-epithelialization) OR wound care) OR wound care nursing) OR wound care therapy) OR wound care therapies) OR wound therapy) OR wound treatment) OR wound repair) OR wound closure) OR regeneration)) AND (((((((((((("Diabetic Foot"[Mesh]) OR diabetic feet) OR diabetic foot ulcer) OR diabetic foot ulcers) OR diabetic foot ulceration) OR diabetic foot) OR chronic diabetic foot) OR chronic diabetic foot ulcers) OR chronic diabetic foot ulcer) OR diabetic foot care) OR diabetic foot treatment) OR diabetic foot ulcer treatment) OR diabetic wound) OR diabetic wounds) OR chronic diabetic wounds) OR diabetic foot wound) OR diabetic foot ulcer wound)) AND (((((((("Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR cost) OR cost-effectiveness) OR economic) OR cost-benefit) OR cost-benefit analyses) OR effectiveness) OR costs) OR effectiveness) OR economic) OR cost-benefit) OR cost-benefit analyses) OR effectiveness) OR costs)	158	06:38:44
			Found items	
#109	Add	Search (((((((((((((((((((("Platelet-Rich Plasma"[Mesh]) OR platelet rich plasma gel) OR autologous conditioned plasma) OR platelet) OR platelet rich) OR platelet rich plasma) OR platelet rich plasma therapy) OR platelet rich plasma treatment) OR platelet rich plasma injection) OR platelet rich plasma injections) OR prp) OR prp therapy) OR prp treatment) OR prp injection) OR prp injections) OR platelet a-granules) OR growth factors) OR platelet-derived growth factor) OR epidermal growth factor) OR fibroblast growth factor) OR transforming growth factor) OR insuline-like growth factor) OR vascular endothelial growth factor) OR PDGF) OR TGF) OR VEGF) OR topical treatment) OR topical basic fibroblast growth factor) OR adjuvant therapy)) AND (((((((((((("Wound Healing"[Mesh]) OR granulation tissue) OR fracture healing) OR re-epithelialization) OR wound care) OR wound care nursing) OR wound care therapy) OR wound care therapies) OR wound therapy) OR wound treatment) OR wound repair) OR wound closure) OR regeneration)) AND (((((((((((("Diabetic Foot"[Mesh]) OR diabetic feet) OR diabetic foot ulcer) OR diabetic foot ulcers) OR diabetic foot ulceration) OR diabetic foot) OR chronic diabetic foot) OR chronic diabetic foot ulcers) OR chronic diabetic foot ulcer) OR diabetic foot care) OR diabetic foot treatment) OR diabetic foot ulcer treatment) OR diabetic wound) OR diabetic wounds) OR chronic diabetic wounds) OR diabetic foot wound) OR diabetic foot ulcer wound)) AND (((((((("Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR cost) OR cost-effectiveness) OR economic) OR cost-benefit) OR cost-benefit analyses) OR effectiveness) OR costs) OR effectiveness) OR economic) OR cost-benefit) OR cost-benefit analyses) OR effectiveness) OR costs)	84	06:38:43
		Filters: published in the last 10 years; Humans	Found items + Limits	

Cochrane library

Add to top			View fewer lines	
−	+	#1 MeSH descriptor: [Platelet-Rich Plasma] explode all trees	189	
−	Edit	+	#2 autologous conditioned plasma	100
−	Edit	+	#3 autologous conditioned plasma injection	31
−	Edit	+	#4 platelet	13185
−	Edit	+	#5 platelet rich	752
−	Edit	+	#6 platelet rich plasma	632
−	Edit	+	#7 platelet rich plasma gel	58
−	Edit	+	#8 platelet rich plasma therapy	275
−	Edit	+	#9 platelet rich plasma treatment	353
−	Edit	+	#10 platelet rich plasma injection	88
−	Edit	+	#11 platelet rich plasma injections	88
−	Edit	+	#12 PRP	742
−	Edit	+	#13 prp	742
−	Edit	+	#14 prp injection	199
−	Edit	+	#15 prp injections	199
−	Edit	+	#16 prp therapy	234
−	Edit	+	#17 prp treatment	343
−	Edit	+	#18 PDGF	99
−	Edit	+	#19 TGF	522
−	Edit	+	#20 VEGF	925
−	Edit	+	#21 platelet a-granules	1
−	Edit	+	#22 epidermal growth factor	1390
−	Edit	+	#23 fibroblast growth factor	449
−	Edit	+	#24 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23	16629

Zoekstring 1

−	+	#25	MeSH descriptor: [Wound Healing] explode all trees	M	4450	
−	Edit	+	#26	wound care	III	5517
−	Edit	+	#27	wound care nursing	III	1208
−	Edit	+	#28	wound care therapy	III	2901
−	Edit	+	#29	wound care therapies	III	2901
−	Edit	+	#30	wound therapy	III	8293
−	Edit	+	#31	wound treatment	III	10046
−	Edit	+	#32	wound repair	III	1447
−	Edit	+	#33	wound closure	III	2129
−	Edit	+	#34	#25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33	III	16086

Zoekstring 2

Zoekstring 2

−	+	#35	MeSH descriptor: [Diabetic Foot] explode all trees	Ⓜ	478	
−	Edit	+	#36	diabetic foot ulcer	Ⓜ	745
−	Edit	+	#37	diabetic feet	Ⓜ	1318
−	Edit	+	#38	diabetic foot ulcers	Ⓜ	745
−	Edit	+	#39	diabetic foot ulceration	Ⓜ	211
−	Edit	+	#40	diabetic foot	Ⓜ	1318
−	Edit	+	#41	diabetic wound	Ⓜ	1132
−	Edit	+	#42	chronic diabetic wound	Ⓜ	311
−	Edit	+	#43	chronic diabetic foot ulcers	Ⓜ	232
−	Edit	+	#44	chronic diabetic wounds	Ⓜ	306
−	Edit	+	#45	diabetic foot ulcer wound	Ⓜ	618
−	Edit	+	#46	#35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45	Ⓜ	1584

Zoekstring 3

− Edit + #47 #24 and #34 and #46 96 Found items + Limits

Found items + Limits

En zoekstring 4 erbij

−	+	#47	MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees	Ⓜ	16165	
−	Edit	+	#48	cost	Ⓜ	54245
−	Edit	+	#49	cost-effectiveness	Ⓜ	21359
−	Edit	+	#50	economic	Ⓜ	25163
−	Edit	+	#51	cost-benefit	Ⓜ	17574
−	Edit	+	#52	cost-benefit analyses	Ⓜ	17402
−	Edit	+	#53	effectiveness	Ⓜ	74231
−	Edit	+	#54	costs	Ⓜ	54245
−	Edit	+	#55	#47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54	Ⓜ	102658

Zoekstring 4

[-] Edit [+] #56 #24 and #34 and #46 and #55 [icon] 60 Found items + Limits

Found items + Limits

Zoektocht cinahl

S37	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35 OR S36	Search modes - BooleanPhrase	View Results (26,760) View Details Edit
S36	insuline growth factor	Search modes - BooleanPhrase	View Results (1) View Details Edit
S35	topical basic fibroblast growth factor	Search modes - SmartText Searching	View Results (1) View Details Edit
S34	topical basic fibroblast growth factor	Search modes - BooleanPhrase	View Results (0) View Details Edit
S33	adjuvant therapy	Search modes - BooleanPhrase	View Results (2,921) View Details Edit
S32	topical treatment	Search modes - BooleanPhrase	View Results (1,345) View Details Edit
S31	VEGF	Search modes - BooleanPhrase	View Results (2,383) View Details Edit
S30	TGF	Search modes - BooleanPhrase	View Results (1,570) View Details Edit
S29	PDGF	Search modes - BooleanPhrase	View Results (325) View Details Edit
S28	vascular endothelial growth factor	Search modes - SmartText Searching	View Results (0) View Details Edit
S27	vascular endothelial growth factor	Search modes - BooleanPhrase	View Results (0) View Details Edit
S26	insuline-like growth factor	Search modes - BooleanPhrase	View Results (1) View Details Edit
S25	insuline-like growth factor	Search modes - SmartText Searching	View Results (0) View Details Edit
S24	insuline-like growth factor	Search modes - BooleanPhrase	View Results (0) View Details Edit
S23	transforming growth factor	Search modes - BooleanPhrase	View Results (1,972) View Details Edit
S22	fibroblast growth factor	Search modes - BooleanPhrase	View Results (970) View Details Edit
S21	epidermal growth factor receptors	Search modes - BooleanPhrase	View Results (83) View Details Edit
S20	epidermal growth factor	Search modes - BooleanPhrase	View Results (2,875) View Details Edit
S19	platelet-derived growth factor	Search modes - BooleanPhrase	View Results (927) View Details Edit
S18	growth factors	Search modes - SmartText Searching	View Results (0) View Details Edit
S17	growth factors	Search modes - BooleanPhrase	View Results (0) View Details Edit
S16	platelet α-granules	Search modes - BooleanPhrase	View Results (1) View Details Edit
S15	prp injections	Search modes - BooleanPhrase	View Results (24) View Details Edit
S14	prp injection	Search modes - BooleanPhrase	View Results (33) View Details Edit
S13	prp treatment	Search modes - BooleanPhrase	View Results (71) View Details Edit
S12	prp therapy	Search modes - BooleanPhrase	View Results (32) View Details Edit
S11	prp	Search modes - BooleanPhrase	View Results (505) View Details Edit
S10	platelet rich plasma injections	Search modes - BooleanPhrase	View Results (44) View Details Edit
S9	platelet rich plasma injection	Search modes - BooleanPhrase	View Results (51) View Details Edit
S8	platelet rich plasma treatment	Search modes - BooleanPhrase	View Results (93) View Details Edit
S7	platelet rich plasma therapy	Search modes - BooleanPhrase	View Results (42) View Details Edit
S6	platelet rich plasma	Search modes - BooleanPhrase	View Results (867) View Details Edit
S5	platelet rich	Search modes - BooleanPhrase	View Results (975) View Details Edit
S4	platelet	Search modes - BooleanPhrase	View Results (14,296) View Details Edit
S3	autologous conditioned plasma	Search modes - BooleanPhrase	View Results (8) View Details Edit
S2	platelet rich plasma gel	Search modes - BooleanPhrase	View Results (37) View Details Edit
S1	(MH "Platelet-Rich Plasma")	Search modes - BooleanPhrase	View Results (217) View Details Edit
S49	S38 OR S39 OR S40 OR S41 OR S42 OR S43 OR S44 OR S45 OR S46 OR S47 OR S48	Search modes - BooleanPhrase	View Results (6,030) View Details Edit
S48	chronic diabetic foot ulcers	Search modes - BooleanPhrase	View Results (82) View Details Edit
S47	chronic diabetic foot ulcer	Search modes - BooleanPhrase	View Results (17) View Details Edit
S46	chronic diabetic foot	Search modes - BooleanPhrase	View Results (133) View Details Edit
S45	diabetic foot infections	Search modes - BooleanPhrase	View Results (224) View Details Edit
S44	diabetic foot ulceration	Search modes - BooleanPhrase	View Results (261) View Details Edit
S43	diabetic foot ulcers	Search modes - BooleanPhrase	View Results (1,046) View Details Edit
S42	diabetic foot injections	Search modes - BooleanPhrase	View Results (1) View Details Edit
S41	diabetic foot ulcer	Search modes - BooleanPhrase	View Results (385) View Details Edit
S40	diabetic feet	Search modes - BooleanPhrase	View Results (126) View Details Edit
S39	(MH "Diabetic Foot")	Search modes - BooleanPhrase	View Results (5,519) View Details Edit
S38	diabetic foot	Search modes - BooleanPhrase	View Results (6,004) View Details Edit

55	...	Search modes - BooleanPhrase	View Results (30) View Details Edit
562	S51 OR S52 OR S53 OR S54 OR S55 OR S56 OR S57 OR S58 OR S59 OR S60 OR S61	Search modes - BooleanPhrase	View Results (28,421) Details Edit
561	regeneration	Search modes - BooleanPhrase	View Results (7,609) View Details Edit
560	wound closure	Search modes - BooleanPhrase	View Results (1,113) View Details Edit
559	wound repair	Search modes - BooleanPhrase	View Results (589) View Details Edit
558	wound treatment	Search modes - BooleanPhrase	View Results (1,212) View Details Edit
557	wound therapy	Search modes - BooleanPhrase	View Results (3,432) View Details Edit
556	wound care therapies	Search modes - BooleanPhrase	View Results (29) View Details Edit
555	wound care therapy	Search modes - BooleanPhrase	View Results (186) View Details Edit
554	wound care nursing	Search modes - BooleanPhrase	View Results (242) View Details Edit
553	wound care	Search modes - BooleanPhrase	View Results (14,815) View Details Edit
552	re-epithelialization	Search modes - BooleanPhrase	View Results (91) View Details Edit
551	fracture healing	Search modes - BooleanPhrase	View Results (2,712) View Details Edit
550	(MH "Wound Healing")	Search modes - BooleanPhrase	View Results (15,143) View Details Edit

Zoekstring 3

571	S64 AND S70	Search modes - BooleanPhrase	View Results (130,515) View Details Edit
570	S65 OR S66 OR S67 OR S68 OR S69	Search modes - BooleanPhrase	View Results (130,515) View Details Edit
569	cost	Search modes - BooleanPhrase	View Results (10,072) View Details Edit
568	cost-effectiveness analysis	Search modes - BooleanPhrase	View Results (1,804) View Details Edit
567	economic	Search modes - BooleanPhrase	View Results (38,725) View Details Edit
566	cost-effectiveness	Search modes - BooleanPhrase	View Results (10,163) View Details Edit
565	(MH "Cost Benefit Analysis") OR (MH "Health Care Costs") OR (MH "Cost Savings")	Search modes - BooleanPhrase	View Results (56,675) View Details Edit
564	S37 AND S49 AND S63	Search modes - BooleanPhrase	View Results (30) View Details Edit

Zoekstring 4

Search ID	Search Terms	Search Options	Actions
571	S64 AND S70	Search modes - BooleanPhrase	View Results (5) View Details Edit
570	S65 OR S66 OR S67 OR S68 OR S69	Search modes - BooleanPhrase	View Results (130,515) View Details Edit

Found items

564	S37 AND S49 AND S62	Limiters - Published Date: 2004/01-2014/01/31; Human	View Results (30) View Details Edit
563	S37 AND S49 AND S62	Search modes - BooleanPhrase	View Results (95) View Details Edit

Found items + Limits

Bijlage 3 PICO

Pico effectiviteit

Patiëntencategorie: Mannen en vrouwen met een diabetische voet ulcera

Interventie: topicaal gebruik van plaatjes-rijk plasma (PRP) in wondbed

Controlegroep: Plaatjes-arm plasma (PPP), placebo, standaard diabetische wondbehandeling (Indien RCT).

Outcome: Uitkomsten in vivo die de tijdsduur van de epithelialisatie en wondgrootte weergeven.

Pico efficiëntie

Patiëntencategorie: Mannen en vrouwen met een diabetische voet ulcera

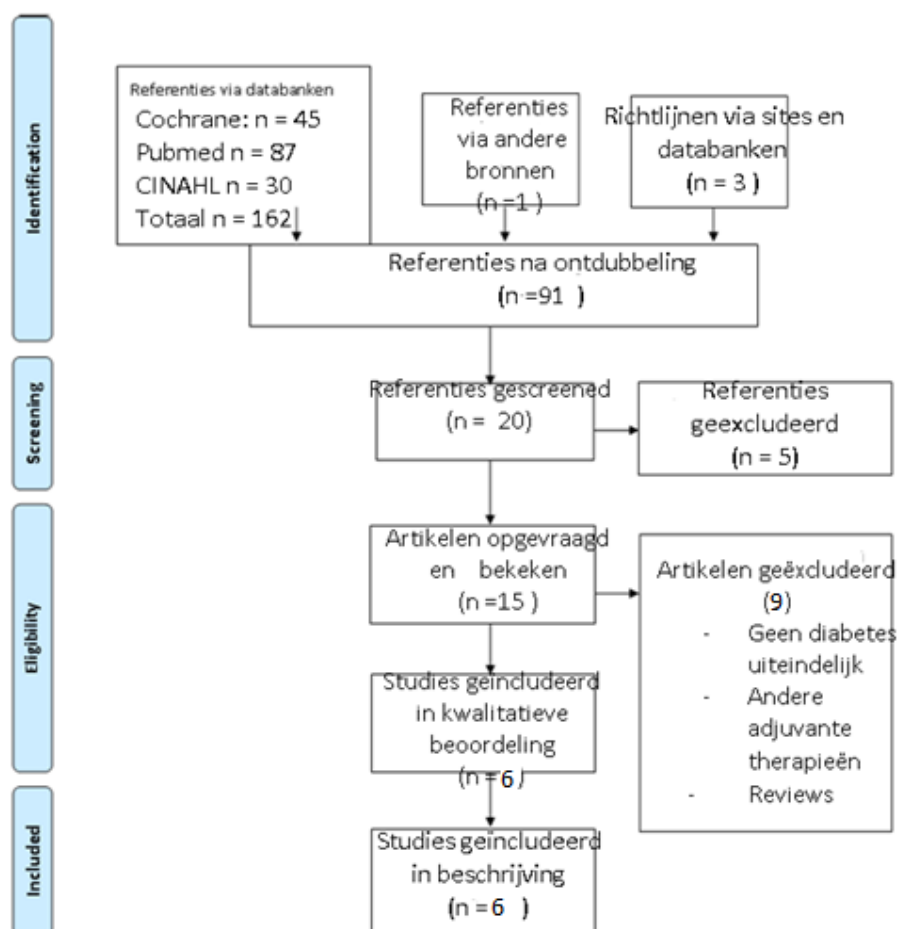
Interventie: topicaal gebruik van plaatjes-rijk plasma (PRP) in wondbed

Controlegroep: Plaatjes-arm plasma (PPP), placebo, standaard diabetische wondbehandeling (Indien RCT).

Outcome: kosten effectiviteit analyse.

Bijlage 4 Flowchart

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



Bijlage 5 Tabellen evidence en niveau conclusie

Tabel 1

Niveau	Interventie	Diagnostische accuratesse onderzoek	Schade/bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Bron: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2007

Tabel 2

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Bron: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2007

Bijlage 6 Beoordelingen en datapreparatie tabellen

Beoordelingen systematische review van randomised controlled trials										
Referentie	Vraagstelling	Zoekactie	Selectie	Kwaliteitsbeoordeling	Data extractie	Belangrijkste kenmerken	Heterogeniteit	Pooling	Valide en toepasbaar	Algemeen oordeel
Villela & Santos 2009	J	J	J	TW	J	N	J	N	TW	TW

J:Ja, N:Nee, T: Te weinig informatie in het artikel om dit te beoordelen, TW: Twijfelachtig V: Voldoende, O: Onvoldoende

Datapreparatie tabel systematic review, level of evidence A1					
Auteur en titel	Doel	N=Populatie	Interventie	Resultaten	Conclusie
Villela, D.L., Santos, V.L.C.G (2009) Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: A systematic review	Het doel van de studie is om bewijsmateriaal bij elkaar te brengen over het gebruik van plaatjes rijk plasma voor de topische behandeling van diabetische ulcera.	N=123 62 patiënten behandeld met PRP 61 patiënten in de controle groep	één groep werd behandeld met plaatjes rijk plasma en de controle groep met een placebo. De patiënten hadden een niet genezende diabetische wond.	Van de 45.781 opgehaald artikelen uit de databanken zijn er 4 artikelen gebruikt voor de meta-analyse op basis van zoektermen, design, wetenschappelijke kwaliteit en onderzoeksmethode. De uitkomsten van deze vier artikelen zijn: Onder de 62 behandelde wonden met PRP, 47 (75.8%) genezen sneller dan niet behandeld met PRP (N = 15, 24,2%). In de controlegroep, 43 (70,5%) van de 61 wonden genazen niet. leverde een 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van 2,94-20,31	Er wordt getoond dat er wetenschappelijk bewijs is voor gunstige resultaten van het gebruik van plaatjes rijk plasma voor de behandeling van diabetische ulcera. Ondanks de waarneming van positieve resultaten, met name in de genezingstendens, kan plaatjes rijk plasma standaard worden opgenomen in de wond zorg. Dit omdat er in de artikelen een multi-professioneel behandelingsprogramma was geïnccludeerd in de studies. Hoewel plaatjes rijk plasma niet zo toegankelijk is als andere behandelingen, blijven zorgverleners voor het behandelen van chronische wonden de sleutelpersonen in dit hele proces. Waardoor patiënten kunnen profiteren van het gebruik van plaatjes rijk plasma.

Checklist voor de beoordeling van economische evaluaties. Dougherty, E.J. (2008). An evidence-based model comparing the cost-effectiveness of platelet rich plasma gel to alternative therapies for patients with nonhealing diabetic foot ulcers	
1. Is de vraagstelling helder en goed gedefinieerd?	Ja.
2. Is een volledige beschrijving gegeven van de twee of meer vergeleken alternatieven?	PRP en zoutoplossing gel worden vergeleken en volledig beschreven, echter staat in het schema de andere alternatieve interventie, die minder volledig tot niet beschreven staan.
3. Is de effectiviteit van de interventie op een valide manier vastgesteld	Er staat beschreven hoe vaak de interventie toegepast wordt. echter staat er geen beschrijving van preparatie, applicatie. Er kan dus naast het resultaat niet worden vastgesteld of dit een valide manier is geweest.
4. Zijn alle belangrijke en relevante kosten en effecten voor elk van de beschouwde alternatieven geïdentificeerd?	Niet van alle alternatieven staan de effecten beschreven, alleen de kosten. De verkregen kosten, welke zijn meegenomen staan niet beschreven.
5. Zijn kosten en consequenties accuraat gemeten in de juiste fysieke eenheden (bv, aantal artsbezoeken, gewonnen levensjaren)?	De fysieke eenheden worden niet vermeldt. Er wordt wel weergegeven wanneer er een infectie, osteoporose of cellulitis bijkomt de kosten verhogen.
6. Zijn kosten en effecten op een geloofwaardige manier gewaardeerd?	Er is tijdens het onderzoek uitgelegd welke status de patiënt heeft en wat er gebeurd wanneer deze status veranderd. Er wordt geen uitleg gegeven van de gebeurtenissen tussen de verandering van statussen. Er wordt dus niet volledig beschreven wat de identificatie. De diagnostische en therapeutische gebeurtenissen van het zorgtraject ontbreekt.
7. Is op de juiste manier rekening gehouden met het verschillend in de tijd optreden van kosten en effecten?	Staat niet beschreven.
8. Is op de juiste manier een incrementele analyse van kosten en effecten van de alternatieve interventies gemaakt?	Er staat niet beschreven of er een incrementele analyse is toegepast. De kosten die gebruikt zijn in de berekening staan niet beschreven of dit de overige kosten zijn naast dezelfde kosten tussen de alternatieven therapieën of alleen de 'relevante kosten' (kosten naast dezelfde kosten tussen de alternatieven) van de alternatieve therapieën.
9. Is voldoende informatie gegeven over de onzekerheid rond de schattingen van kosten en effecten?	Staat niet beschreven.
10. Is in de presentatie voldoende aandacht gegeven aan belangrijke informatie die relevant is voor de gebruikers van de studie?	Er staat niet volledig beschreven hoe het onderzoek is uitgevoerd. Gegevens missen in het artikel.

Datapreparatie tabel case study level of evidence D				
Auteur en titel	N=Populatie	Interventie	Resultaten	Discussie
Mehrannia, M., Vaezi, M., Yousefshahi, F., Rouhipour, N. (2013) Platelet Rich Plasma for Treatment of Nonhealing Diabetic Foot Ulcers: A Case Report	Een 71-jarige man met ernstige brandwonden op zijn voetzolen. Dit komt doordat de man op een hete geplaveide ondergrond heeft gelopen, zonder dat hij dit gemerkt heeft. Hij heeft diabetes type 2 en heeft de extreme warmte niet gevoeld als gevolg van diabetische neuropathie. De wonden zijn meerdere keren geïnfecteerd geraakt en is hij opgenomen geweest in het ziekenhuis. Niks heeft geholpen.	Patiënt werd behandeld met een antibioticum (clindamycine, 600mg elke 6 uur), Ceftazidim (1,5mg elke 8 uur). Er is eerst debriment van de voetzolen uitgevoerd in de operatiekamer. Dit gebeurde door toepassing van cytotoxisch biologische gelei aan te brengen. De dag erna werd het protocol van PRP behandeling gestart. 6 buisjes van zijn eigen bloed werden afgenomen en elke 8ml werd gecentrifugeerd om de rode bloedcellen van het bloedplaatjes arm plasma en bloedplaatjes concentraat laag te scheiden. Dit werd geactiveerd door calcium gluconaat en daarna weer 5 minuten gecentrifugeerd. Het resulterende PRP werd 4 mm diep in de wond geïnjecteerd en 1 cm van de perifere huid. standaard wond zorg werd daarna toegepast.	De patiënt werd op de vierde dag na opname ontslagen om thuis verder te herstellen. Na tien dagen werd het gewone verband eraf gehaald en de wond zag er schoon uit zonder enige tekenen van infectie en purulentie. De wond werd schoongemaakt met een normale zoutoplossing en opnieuw verbonden dagelijks. Twintig dagen na het injecteren van het PRP waren er kleine eilanden te zien van regeneratie. Het weefsel begon te granuleren met epithelialisatie in het vooruitzicht. De wond is naar tevredenheid genezen na 8 maanden follow-up periode.	In dit geval is de patiënt met uitgebreide diabetische voetzweren dat niet responsief was op andere behandelingen succesvol behandeld met PRP. Andere studies geven weer dat het gebruik van autoloog PRP bij chronische wonden bij een diabetes patiënt effectiefvol is. PRP is een relatief goedkope behandeling. Elke voorbereiding moet ten minste 1.000.000 plaatjes bevatten per microliter. Terwijl enkele bloedplaatjes afgeleide groeifactoren, zoals rHPDGF-BB, kunnen worden gebruikt om de wondheling te bevorderen. Met de toepassing van PRP worden natuurlijke uitgebalanceerde hoeveelheden groeifactoren geïntroduceerd op de plaats van het letsel. PRP kan een rol spelen in de wond zorg als er meer inzicht is in de doeltreffendheid, als er krachtige protocollen zijn verzameld.

Beoordelingen randomised controlled trails										
Referentie	Randomisatie interventie	Insluiten patiënten	Blinding Pt	Blinding Behandelaar	Blinder-ing effect-beoordelaar	Heterogeniteit pt	Follow-up	Analyse pt	Gelijke behandeling	Algemeen oordeel
Setta, H.S., Elshahat, A., Elsherbiny, K., Massoud, K. & Safe, I. (2011)	J	T	T	T	T	J	T	J	J	TW

J:Ja, N:Nee, T: Te weinig informatie in het artikel om dit te beoordelen, TW: Twijfelachtig V: Voldoende, O: Onvoldoende

Datapreparatie tabel Randomised controlled trails							
Auteur, titel & jaartal	Level of evidence	Methode & N=Populatie	Interventie	Statistische analyse	Resultaten	Conclusie	Discussie
Setta, H.S., Elshahat, A., Elsherbiny, K., Massoud, K. & Safe, I. (2011) Platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study	Niveau B	RCT N=24	Groep I Plaatjes-rijk plasma Groep II Plaatjes-arm plasma (controle-groep)	One-way ANOVA test en post hoc tests	De helingsduur bij de PRP was 11,5 weken en bij de PPP 17 weken (P<0,005)	PRP laat een snellere wondgenezing zien.	In deze studie is voor 10-20 cc aan bloedvolume afgenomen. Dit verschilt soms met andere studies. Ook de wijze van applicatie verschilt soms met andere studies.

Beoordelingen systematische review										
Referentie	Vraagstelling	Zoekactie	Selectie	Kwaliteitsbeoordeling	Data extractie	Belangrijkste kenmerken	Heterogeniteit	Pooling	Valide en toepasbaar	Algemeen oordeel
Langer, A., & Rogowski, W. (2009)	J	J	J	J	J	J	N Wel tabel toegepast om heterogeniteit inzichtelijk te maken	N	V	V

J:Ja, N:Nee, T: Te weinig informatie in het artikel om dit te beoordelen, TW: Twijfelachtig V: Voldoende, O: Onvoldoende

Datapreparatie tabel systematic review, level of evidence A2							
Auteur, titel & jaartal	Level of evidence	Methode & N=Populatie	Interventie	Statistische analyse	Resultaten	Conclusie	Discussie
Langer, A., & Rogowski, W. (2009) Systematic review of economic evaluations of human cell-derived wound care products for the treatment of venous leg and diabetic foot ulcers	Niveau A1	Systematic review. Economische studies werden onafhankelijk van elkaar beoordeeld aan de hand van checklisten	Diverse groeifactoren werden getest waarna de efficiëntie werd berekend	Afzonderlijk per studie beschreven maar geen analyse/pooling.	Studies in het onderzoek wisselend en deelslaag van methodologische kwaliteit. Kosten efficiëntie vaak berekend als gevolg van mindere behandelingen, minder complicaties en daardoor minder kosten	Door de heterogeniteit en een gebrek aan datapooling is er geen algemeen gefundeerd oordeel uit te brengen over de kosten bij het gebruik van groeifactoren. Iedere studie kan afzonderlijk worden meegenomen.	Gebrek aan kwaliteit criteria. Het bewijs kan als algemeen laag worden beschouwd.

Beoordeling Cohort										
Referentie	Vraagstelling	selectiebias	Selectie	Blootstelling	uitkomsten	Blinding	Follow-up	Loss to follow-up	Sprake van confouders	Algemeen oordeel
Margolis, D.J., Bartus, C., Hoffstad, O., Malay, S., Berlin, J.A. (2005).	J	TW	J	J	j	TW	J	N	J	TW

J:Ja, N:Nee, T: Te weinig informatie in het artikel om dit te beoordelen, TW: Twijfelachtig V: Voldoende, O: Onvoldoende

Datapreparatie tabel Cohort							
Auteur, titel & jaartal	Level of evidence	Methode & N=Populatie	Interventie	Statistische analyse	Resultaten	Conclusie	Discussie
Margolis, D.J., Bartus, C., Hoffstad, O., Malay, S., Berlin, J.A. (2005). Effectiveness of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers	B	deelverzameling van personen met een neuropatische voetulcus die in curatieve gezondheidscentra werden geëvalueerd centra tussen 1998 en 2004.	Recombinante platelet derived growth factor met standaard therapie/ wondbehandeling	Statistische analyses werden uitgevoerd met behulp van Stata 8.2 (College Station, TX). Deze studie werd beoordeeld en goedgekeurd door de Institutional Review Board van de University of Pennsylvania.	schatting was 0,65 (0,54, 0,78) voor degenen die rhPDGF ontvangen, deze proefpersonen hadden ongeveer 35 procent minder kans op amputatie dan degenen die geen gebruik hebben gemaakt van rhPDGF.	Ondanks de beperkingen aan de studie blijkt RhPDGF effectief	Het op dezelfde wijze behandelen bleek moeilijk, eveneens als het naleven van de zorgmaatregelen voor de patiënt zelf.

Bijlage 7 Individuele discussies

Floortje Brand

Eigen onderzoeksopzet

Naast het PRP is er ook voor gekozen om artikelen over het rhPDGF mee te nemen. Dit is de enige groeifactor die uit de zoektocht naar voren kwam en zelfstandig onderzocht is. Mogelijk heeft dit invloed gehad op de resultaten omdat bij PRP meerdere groeifactoren een rol spelen en het bij rhPDGF maar om slechts één groeifactor gaat. Door het geringe aantal verkregen artikelen zijn er maar twee met een hogere bewijskracht, namelijk die van Langer & Rogowski, (2009); Villela & Santos, (2009). Verder heeft de zoektocht mogelijk tot taalbias geleid omdat er alleen is gezocht naar Engelse en Nederlands artikelen.

Een ander belangrijk punt is, dat er in de onderzoeksvraag niet meegenomen is wat de eventuele bijwerkingen van het PRP zijn. De opgenomen artikelen betreffen vaak een tijdsduur van een paar maanden. Mogelijk komen hierdoor eventuele bijwerkingen met een lange latentietijd niet tot ontwikkeling binnen deze onderzoeken. Er zijn namelijk auteurs die stellen dat gebruik van PRP zou kunnen leiden tot maligniteiten (Gosens, 2011). Daarentegen zijn er andere theorieën waaruit kan worden opgemaakt dat de groeifactoren niet direct mutageen zijn (Gosens, 2011). Sitsen en Vasbinder (2012) vermelden dat het rhPDGF bijwerkingen kent als huidreacties, infecties en pijn. Kortom lijkt het belangrijk dat de bijwerkingen worden opgenomen in de vraagstelling.

Effectiviteit

Er zijn verschillende punten die ter discussie kunnen worden gesteld over de artikelen die zijn beoordeeld om de effectiviteit te bepalen.

De enige twee artikelen verkregen vanuit de zoektocht, die de preparatie van het PRP weergeven zijn die van Mehrannia et al., (2013) en Setta et al., (2011). Mogelijk spelen de preparatie, de applicatie en frequentie van toediening een belangrijke rol binnen de tijdsduur van de wondheling. El-Sharkawy, Kantarci, Dedy, Hasturk, Liu en collega's (2007) voerden een in vitro onderzoek uit naar de verschillende groeifactoren. Resultaten wezen uit dat de concentratie van het PRP wel degelijk belangrijk is voor het uiteindelijke effect.

Het tweede punt is dat er binnen de onderzoeken verschillende typen diabetische voetwonden behandeld zijn. Zo onderzochten Margolis en collega's (2005) de neuropatisch diabetische voetulcera maar staat er voor de rest niet beschreven waarin de wonden worden gecategoriseerd. Hierdoor kan er geen uitspraak gedaan worden of er wonden bij zaten waarbij mogelijk een snellere genezingstendens verwacht wordt. Verder zaten er een aantal variabelen aangaande de "baseline characteristics" tussen de twee groepen. De proefpersonen in de groep die het rhPDGF ontvingen waren jonger, man, en hadden oudere wonden. Doordat de groepen statistisch verschillend waren kan dit ertoe hebben geleid dat belangrijke prognostische variabelen mogelijk effect hebben gehad op de uitkomsten (Scholten et al., 2014).

In het case report van Mehrannia en collega's (2013) wordt een patiënt behandeld met een diabetische voetulcus die opgelopen is door het niet meer kunnen waarnemen van warme temperaturen door neuropathie. Hierdoor is verbranding opgestreden onder de voet. Zoals eerder beschreven zijn er "verschillende typen wonden die onder het ruime begrip 'diabetische voet' vallen, (Schaper et al., 2006, p. 29). Omdat in dit geval de brandwond binnen het causale verband ligt kunnen er vraagtekens worden gezet of deze wond wel voldoende overeenstemming vertoont met de diabetische voetulcus.

In het systematic review van Villela en collega's (2009) werd een meta-analyse uitgevoerd over vier studies. Omdat de berekening is gemaakt over kleine studies levert de brede betrouwbaarheidsinterval (CI) weinig informatie op en maakt dat de schatting minder precies (Scholten et al., 2014).

Het onderzoek van Setta en collega's (2011) geeft een significant verschil aan tussen het gebruik van PRP en PPP maar de meetprocedure kan in twijfel worden getrokken. Het is niet duidelijk hoeveel beoordeelaars hebben gemeten, of dit onafhankelijk van elkaar is gebeurd en of er sprake is van blinding. Er staat louter beschreven hoe vaak er werd gemeten en dat dit met een meetlint is uitgevoerd. Er zou daarom kunnen worden gevraagd, wanneer een wond als 'geheeld' wordt beoordeeld en hoe dat is gedaan. Doordat er geen volledige follow-up beschreven staat en er twee afvallers waren in de PPP groep, kan dit mogelijk tot vertekening hebben geleid (Scholten et al., 2014).

Efficiëntie

Wat betreft de economische studies wordt in de studie van Langer en collega's (2009) de kostenberekening uitgevoerd over het gebruik van Becaplermin. Aangezien deze stof onder het rhPDGF valt en daarmee wordt verkregen als een stof dat uit het lab komt, brengt dit mogelijk hogere kosten met zich mee dan PRP alleen. De studie van Dougherty (2008) laat inderdaad zien dat er wel degelijk een verschil is in kosten tussen het PRP en het rhPDGF. De berekening over vijf jaar genomen komt voor het PRP uit op \$15.159 tegenover \$47.252 voor het rhPDGF.

Praktische relevantie

Door onvolledige gegevens over de klinische karakteristieken kan er geen concreet oordeel worden gedaan over de toepasbaarheid voor de huidtherapeut en andere medici in de praktijk. De ernst van de wonden staan veelal niet beschreven waardoor het niet mogelijk is te bepalen of de proefpersonen overeenkomen met de eigen patiënten. Er ontbreken gegevens over biologische en klinische plausibiliteit en of er positievere resultaten zijn behaald in bepaalde subgroepen. Tevens is niet duidelijk wat de verschillen zijn tussen de faciliteiten die in de onderzoeken zijn gebruikt voor de PRP behandeling. Daardoor kan er niet worden beoordeeld of deze overeenkomen met de eigen praktijk. Door de twijfel over de kwaliteit van de onderzoeken kan er worden gevraagd of de effecten voldoende opleveren voor de standaard wondzorg bij diabetici in de praktijk.

Tot slot moet er vermeld worden dat er in de studies sprake is geweest van sponsoring, dat mogelijk invloed heeft gehad op de uitkomsten van de beoordeelde artikelen, die van Villela en collega's (2009) niet meegerekend.

Discussie Imara Weijdema

Om een onweerlegbaar standpunt te kunnen opnemen in de richtlijn diabetische voet (2006) over de toepasbaarheid van groeifactoren, is de effectiviteit en efficiëntie onderzocht. Echter zijn er een aantal punten over de effectiviteit te bediscussiëren.

Als eerste vallen de uitkomsten van Villela en Santos (2009); Mehrannia en collega's (2013); Setta en collega's (2011) en Margolis en collega's (2005) in twijfel te brengen wegens de methodologische kwaliteit. Villela en Santos (2009); Setta en collega's (2011); Mehrannia en collega's (2013) hebben gebruikt gemaakt van plaatjes rijk plasma, afkomstig van autoloog bloed. Het onderzoek van Villela en Santos (2009) voerde een meta-analyse uit over vier van de achttien geselecteerde artikelen. Hieruit kwam een betrouwbaarheidsinterval van 95%: 2.94-20.31. Volgens Kuiper, Verhoef, Cox en Louw (2011) dien je bedacht te zijn op brede betrouwbaarheidsintervallen, omdat de precisie van de schatting bepaald wordt door een smal betrouwbaarheidsinterval. Dit is bij Villela en Santos niet het geval en kan je afvragen of deze precies is. Tevens werden in deze vier onderzoeken verschillende methoden en concentraties van PRP gebruikt. Uit 2 studies is bekend dat de concentratie van de bloedplaatjes mogelijk de resultaten van het genezingsproces beïnvloedde. Door het ontbreken van de homogeniteit van de studies, kan er getwijfeld worden aan de resultaten van de meta-analyse. De studie van Mehrannia en collega's (2013) is er gebruik gemaakt van een case report. Dit heeft bij voorbaad een laag level of evidence en er werd tevens niet beschreven hoe veel beoordelaars er beoordeeld hebben en hoe vaak er gemeten is.

In de studie van Setta en collega's (2011) is er ondanks het aantonen van het significante verschil van PRP en PPP twijfel mogelijk over de meetmethode. Er wordt niet beschreven hoe vaak er gemeten is en door wie. Tevens wordt er ook niet aangegeven of er sprake is geweest van blinding en onafhankelijke beoordelingen.

In het onderzoek van Margolis en collega's (2005) waarbij gebruikt gemaakt is van de groeifactor rhPDGF, werden er 24.898 proefpersonen geïncludeerd. In de resultaten is te zien dat er 6.651-, 5.806- en 2.394 proefpersonen besproken worden. Hiermee worden de overige 10.047 proefpersonen niet benoemd. Er staat niet beschreven of ze zijn afgevallen en/of welke behandelingsmethode er was toegepast. Tevens was de groep die rhPDGF ontving gemiddeld jonger, van mannelijke afkomst en hadden een chronische wond. Hierover is geen p-waarde berekend en kan er niks gezegd worden over de significantie van de uitkomsten. Volgens Kuiper en collega's (2011) moeten de groepen aan het begin van het onderzoek gelijk zijn en tijdens het onderzoek, op de onderzoeksinterventie na, gelijk behandeld zijn.

Als tweede is de preparatie in de onderzoeken verschillend. Villela en Santos (2009) gebruikte collageen dat aan het PRP werd toegevoegd, terwijl in het onderzoek van Setta en collega's (2011) bovine thrombin en calcium chloride toegevoegd werd aan het PRP. Bij Mehrannia en collega's (2011) werd het PRP geactiveerd met calcium gluconate. Het wordt bemoeilijkt om het PRP te beoordelen op effectiviteit wanneer er andere werkzame bestanddelen aan zijn toegevoegd. Zo kan het zijn dat de preparatie en applicatie mogelijk een beïnvloeding hebben op de genezingsduur van de wond. Door de verschillende methoden, concentraties en applicaties van het PRP in de studies, kan er niet gezegd worden of de resultaten beïnvloed zijn. Volgens Marx (2004) is de ontwikkeling van PRP via centrifugeren sterk vereenvoudigd om het te kunnen gebruiken in het werkveld. Echter moet het centrifugeerproces steriel zijn en de bloedplaatjes mogen niet beschadigd raken zodat ze niet meer hun groeifactoren kunnen afscheiden. Ook suggereert Marx (2004) dat wanneer er geen voordeel uit het PRP werd behaald, het vaak te herleiden is aan de slechte kwaliteit van het PRP dat geproduceerd is door inadequaat apparatuur.

Als derde werden er in de onderzoeken verschillende wondgroottes benoemd. Zo is in de studie van Margolis en collega's (2005) de wondgroottes en wondduur niet gelijk verdeeld over de vijf groepen. De patiënten die rhPDGF ontvingen hadden een grotere wondgrootte en een langer bestaan van de wond.

In de onderzoeken van Setta en collega's (2011); Mehrannia en collega's (2013) en Margolis en collega's (2005) werden de wondgroottes aangegeven, maar echter gaf alleen Setta en collega's (2011) aan dat de verkregen groottes met een centimeter gemeten waren.

Villela en Santos (2009) beschreef in het onderzoek zowel de wondgroottes als het meetinstrument niet. Er kan niet uit de studies geconcludeerd worden of de wondgrootte invloed hebben gehad op de beoordeling van de resultaten.

Als laatste kwam er in de onderzoeken geen categorisering van wonden aan de orde. Bij het ontstaan van een diabetische ulcus kunnen er meerdere oorzaken ten grondslag liggen. Dit heeft als gevolg dat er verschillende soorten wonden ontstaan. Zo werd er in het onderzoek van Villela en Santos (2009) alleen beschreven dat bij de inclusie criteria wonden werden geïnccludeerd van diabetische afkomst. Terwijl Setta en collega's (2011) er ook bij beschreef dat de patiënten een leeftijd hadden tussen de 40 en 60 jaar, diabetes type 1 of 2 waren in een gecontroleerde status en normale perifere bloedplaatjes hadden ($>150.000/\text{mm}^3$). Marx (2004) geeft aan dat de meeste personen een waarde hebben van $200.000 (\pm 75.000)/\mu\text{L}$ bloedplaatjes en dat een waarde van 1 miljoen/ μL in 6ml een ideale therapeutische dosis omvat. Margolis en collega's (2005) includeerde diabetisch neuropathische wonden met een goede doorstroom van de bloedvaten van de onderste extremiteiten. Tevens is de wond in het onderzoek van Mehrannia en collega's (2013) ontstaan door neuropathie, waarbij de patiënt de extreme ondergrond niet gevoeld heeft. Hierdoor is aan beide voetzolen een brandwond ontstaan, wat na drie maanden chronisch werd. Er komt uit de onderzoeken niet naar voren of de toepassing van PRP op de verschillende soorten wonden meer of minder effect heeft gehad.

Om te kunnen bepalen of PRP in de praktijk standaard kan worden opgenomen, is er naast de effectiviteit ook gekeken naar de efficiëntie. Echter zijn ook hierover een aantal punten te bediscussiëren.

Al eerste is er in de onderzoeken niet te herleiden waarin de kosten zaten die benoemd werden. Volgens Dougherty (2008) kost het \$450 per behandeling om PRP gel toe te passen en uiteindelijk over vijf jaar \$15.159. Het gebruik van standaard wondzorg kost in het onderzoek van Dougherty (2008) \$40.073, dit is een verschil van \$24.914 over vijf jaar vergeleken met PRP. Er wordt niet beschreven welke kosten hierin zijn meeberekend.

Langer en Rogowski (2009) onderzoeken Becaplermin. De kosten hiervan zijn hoger dan de kosten van PRP. Zo berekend Persson en collega's (2000) dat de kosten van Becaplermin op \$11.708 en van de wondzorg op \$12.078 uitkomen voor 12 maanden. Dit betekent dat het vergeleken met het PRP gebruikskosten in het onderzoek van Dougherty (2008) op een verschil komt van \$43.381 met PRP in verhouding met Becaplermin en \$20.317 voor de standaard wondzorg. De oorzaak van het verschil in kosten is niet te herleiden, doordat dit niet beschreven staat. In een andere studie van Langer en Rogowski (2009), namelijk van Kantor en Margolis (2001) is opvallend dat ze alleen aangaven hoeveel het duurder werd ten opzichte van elkaar. Er kan dus niet nagegaan worden wat de kosten daadwerkelijk waren. Wat tevens opvallend is aan één studie van Langer en Rogowski (2009) is dat de kosten daar uitkwamen op \$167 per patiënt voor 12 maanden. In verhouding met de andere studies uit Langer en Rogowski (2009) is dit een groot verschil in kosten. Dit verschil kan zijn dat dit alleen de kosten waren voor het bereiden en de overige kosten niet meegenomen zijn. Het is onduidelijk welke kosten er zijn meegenomen in de uitkomst. Er kan niet gezegd worden waarom de kosten van de eerste vier artikelen van Langer en Rogowski (2009) hoger liggen en in het vijfde onderzoek juist veel lager. Een gedetailleerde uitwerking van de kosten is niet aanwezig. Over het algemeen zijn de kosten van het gebruik van Becaplermin hoger dan de kosten van het PRP, echter kan er wel geconcludeerd worden dat beide kosten goedkoper zijn dan de kosten van de standaard wondzorg.

Als tweede en als laatste kan er geen uitsluitsel gedaan worden over de onafhankelijkheid van de onderzoekers. Opmerkelijk was dat het merendeel van de kosteffectiviteit analyses gebruikt door Langer en Rogowski (2009) zijn uitgevoerd of gesponsord door farmaceutische bedrijven. Getwijfeld kan worden aan de onafhankelijkheid van de onderzoekers en de interpretatie van de resultaten.

Kritische kijk op eigen onderzoek

Tijdens de zoektocht naar artikelen kwam er naar voren dat er weinig resultaten waren die met het onderwerp overeen kwamen. Daarom is er voor gekozen om rhPDGF te includeren in het onderzoek. PDGF is een groeifactor wat voor komt in PRP en in alle stadia van het genezingsproces actief is (Nagai & Embil 2002). Tevens is er vanwege de beperkte resultaten er voor gekozen om artikelen van minder hoge bewijskracht te includeren. Dit had als gevolg dat er een case study gebruikt is. Verder is er alleen op Engels en Nederlandstalige artikelen gezocht wat mogelijk tot een taalbias heeft geleid.

Gedurende het onderzoek is er geen rekening gehouden met de mogelijke bijwerkingen van PRP. Doordat het onderzoek vaak een kortere periode is, dan dat nodig is om het tot stand komen van bijwerkingen te documenteren. Kan er niks gezegd worden of PRP mogelijke langdurige bijwerkingen kent. Echter kent PDGF in sommige gevallen roodheid van de huid naast de ulcus, huiduitslag naast de ulcus, branderig gevoel op de plek van applicatie en een ongewone warme huid (Becaplemin, 2014).

Over de toepasbaarheid in de huidtherapie van het PRP bij de behandeling van de diabetische voet kan geen duidelijke uitspraak gedaan worden. Doordat in de onderzoeken gegevens missen over de bereiding en applicatie van het PRP, kan dit niet worden gegeneraliseerd naar de huidtherapeutische praktijk. Verder is niet duidelijk in wat voor setting er is gewerkt in de onderzoeken, waardoor het niet te plaatsen is naar de eigen praktijk.