

Gekweekte huid: een gouden pleister voor veneuze ulcera?



Cindy Juffermans: 1529389

Gitta Bleeker: 1532651

Klas H4BC

Datum: 20-12-2010

Begeleider: Drs.Yamilé Roding

Uitvoerend onderzoek

Hogeschool Utrecht

Faculteit gezondheidszorg

Opleiding: Huidtherapie

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart 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”.

Voorwoord

Het doen van een uitvoerend onderzoek is onderdeel van de opleiding Huidtherapie aan de Hogeschool Utrecht. Wij hebben de behandelmethode met een donorhuid voor de veneus ulcus gekozen als onderwerp voor ons onderzoek. Tijdens de opleiding Huidtherapie hebben wij theorie- en praktijklessen gevolgd over dit onderwerp. Ook op onze stage kwamen we de veneuze ulcus tegen, waardoor onze interesse werd gewekt. Wij willen graag meer weten over nieuwe behandelmethoden om een veneus ulcus sneller te laten genezen. Wat onze aandacht heeft, is de nieuwe methode met gekweekte donorhuid, de Apligraf. Met dit onderzoek willen we kijken of de Apligraf of de standaard compressie therapie het meest effectief is bij de behandeling van de langdurig veneus ulcus. We kijken naar genezing en gebruik van beide de behandelingen, zodat in de toekomst de huidtherapeut deze behandeling ook kan gaan uitvoeren.

Graag willen we Drs. Y. Roding bedanken voor alle feedback en de goede begeleiding. Ook willen we onze projectgroep bedanken voor de feedback en alle hulp tijdens dit onderzoek. In het bijzonder willen we Tjeerd Tesselaar en onze ouders bedanken voor hun hulp, gedachtes en feedback. En tenslotte willen we iedereen bedanken die kritisch naar ons verslag heeft gekeken. Zonder al hun medewerking was dit allemaal niet gelukt.

Wij hebben met veel plezier aan dit onderzoek gewerkt.

Gitta Bleeker
Cindy Juffermans

Samenvatting

In dit rapport is onderzoek gedaan naar de vergelijking tussen de Apligraf en de standaard compressietherapie bij een veneus ulcus. Een nieuwe behandelmethode is de allogene gekweekte donorhuid de Apligraf. De standaard compressietherapie bestaat uit wondbedekkers en zwachtelen (Unna boot).

Het doel van dit onderzoeksrapport is aantonen welke van deze twee behandelmethoden voor een langdurig veneus ulcus het meeste effectief is, zodat in de toekomst de huidtherapeut deze behandeling kan gaan uitvoeren.

De onderzoeksvraag waar een antwoord op gezocht is: Welke methode is het meest effectief bij de behandeling van de langdurige veneus ulcus: de allogene donorhuid Apligraf of de standaard compressietherapie? Om het verschil in effectiviteit te onderzoeken een literatuurstudie gedaan. Om dit onderzoeksrapport goed te kunnen schrijven zijn er materiaal en methode opgesteld. Door de in- en exclusie criteria is het onderwerp goed afgebakend. Hierdoor is de literatuur betrouwbaar met een hoog level of evidence. Voor dit onderzoeksrapport is gebruik gemaakt van tien systematic reviews en vijf randomized controlled trails (RCT).

De conclusie van dit onderzoek is dat de Apligraf het meest effectief is bij de behandeling van een veneus ulcus. De percentages van complete wondgenezing bij het gebruik van de Apligraf liggen tussen de 47% en 71% versus 19% en 49% bij behandeling met de standaard compressietherapie. Ulcera behandeld met de Apligraf genezen gemiddeld binnen 65 tot 75 dagen in tegenstelling 90 tot 181 dagen bij behandeling met de standaard compressietherapie. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de Apligraf effectiever is dan de standaard compressietherapie wat betreft de snelheid van genezing en complete wondgenezing.

Inhoudsopgave

Inleiding	7
1. Materiaal en methoden.....	9
2. Resultaten.....	11
§ 2.1 Wondgenezing en veneus ulcus.....	11
§ 2.2 Apligraf, standaard compressietherapie en Unna boot bij een veneus ulcus	12
§ 2.3 Vergelijking Apligraf versus standaard compressie therapie.....	14
3. Conclusie	18
4. Discussie en aanbevelingen.....	19
§ 4.1 Discussie.....	19
§ 4.2 Aanbevelingen	19
Literatuurlijst	21

Inleiding

Tijdens de huidtherapeutische stage in het Bronovo ziekenhuis in Den Haag bleek een veneus ulcus een veelvoorkomend probleem. Een snelle wondgenezing is belangrijk om andere ziektes en infecties te voorkomen. Uit het onderzoek van Trent JT, Falabella A, Eaglstein WH, Kirsner RS, (2005) blijkt dat bij ongeveer 1% van de wereldbevolking een veneus ulcus voorkomt. Bij ongeveer 70% van de patiënten wordt een veneus ulcus veroorzaakt door CVI. Bij 54% tot 78% van de patiënten treedt een recidief op (Abbade, L.P., Lastória S., 2005). Een veneus ulcus komt nauwelijks voor bij mensen onder de 50 jaar. In de leeftijdscategorie van 65-80 jaar lijdt 6% aan een veneus ulcus of heeft dit in het verleden gehad. Vrouwen lijden vaker aan een veneus ulcus dan mannen (Starink, T.M., Everdingen, J.J.E. de Haan, 2009).

Hier verder over nagedacht te hebben, leek het een goed idee om te onderzoeken of de gekweekte donorhuid een belangrijke rol kan spelen bij de genezing van de veneus ulcus. In dit onderzoeksrapport zal worden gekeken naar de vergelijking tussen de Apligraf en de standaard compressietherapie bij een langdurig veneus ulcus.

Door dit onderzoeksrapport te schrijven kan er aangetoond worden dat er steeds meer nieuwe behandelmethoden zijn om een veneus ulcus sneller te laten genezen. Door te onderzoeken of de Apligraf effectiever is dan de standaard compressietherapie bij een langdurige veneus ulcus, wordt duidelijk welke behandelmethode in de toekomst gebruikt zou kunnen worden door huidtherapeuten. Dit als voorbereiding op de nu al met, met goed resultaten, toegepaste oedeem- en compressietherapie.

De cursus die gevolgd moet worden om met de Apligraf te mogen werken wordt nu nog voornamelijk in de USA en Canada gegeven. Het gebruik van de Apligraf kan tot nu toe ook alleen in die landen worden toegepast (bron: <http://www.apligraf.com/professional>). Als uit dit onderzoek blijkt dat de Apligraf inderdaad effectiever is kan worden aanbevolen dat de Apligraf ook in Nederland moeten worden toegepast.

Op basis van deze gegevens wordt is volgende vraagstelling ontstaan:

“Welke methode is het meest effectief bij de behandeling van de langdurige veneus ulcus: de allogene donorhuid Apligraf of de standaard compressie therapie?”

Hier is de volgende deelvraag uit ontstaan:

- Wat is het effect bij het gebruik van de Apligraf op een veneus ulcus in vergelijking met de standaard compressietherapie?

Hieronder volgt een lijst met de definiëring van de gebruikte begrippen.

Gebruikte begrippen	Definitie
Veneus ulcus	Bij een ulcus cruris venosum is de huid en het onderliggende weefsel van het onderbeen defect. Door een slecht functionerend vaatstelsel is de doorbloeding naar de huid slecht en wordt het genezingsproces belemmerd (bron: http://www.encyclo.nl/zoek.php).
Langdurig veneus ulcus	Veneus ulcus langer bestaand dan 6 maanden.
Allogene donorhuid	Uit cellen gekweekte huid (Shevchenko R.V., James S.L., James S.E., 2009).
Keratinocyt	Keratinocyten zijn huidcellen die worden gevormd in de basale laag van de huid. Vanuit de basale laag schuiven de keratinocyten langzaam naar boven en gaan dan geleidelijk over in de hoornlaag (beschermende laag) (Bron: http://www.huidziekten.nl/folders/nederlands/huid.htm).
Extra cellulaire matrix (ECM)	Netwerk van niet levend weefsel dat ondersteuning biedt aan de cellen. (bron: http://www.encyclo.nl/zoek.php)

Tabel 1: definiëring begrippen

In hoofdstuk 1 worden materiaal en methoden die gebruikt zijn in dit onderzoeksrapport beschreven. In het volgende hoofdstuk wordt ingegaan op de verkregen resultaten van de vergelijking tussen de Apligraf en de standaard compressietherapie. In hoofdstuk 3 volgt de conclusie. De discussie en de aanbevelingen staan in hoofdstuk 4.

1. Materiaal en methoden

In dit hoofdstuk worden het onderzoeksontwerp, de onderzoeksinstrumenten en de materiaal verzameling beschreven. Ook worden de inclusie en exclusiecriteria die gebruikt zijn voor dit rapport beschreven.

Het onderzoek is gedaan aan de hand van literatuuronderzoek. Door middel van evidence based literatuur onderzoek wordt er aangetoond of de Apligraf meer effectief is dan de standaard compressie therapie bij een langdurig veneus ulcus.

Het **onderzoeksontwerp** van dit verslag is dan ook een kwalitatief literatuuronderzoek. Aangezien de Apligraf wordt vergeleken met de standaard compressietherapie is het onderzoeksdesign een meta-analyse. "In een meta-analyse worden de resultaten van een aantal vergelijkbare klinische studies kwantitatief samengevat. Hierdoor wordt het mogelijk om met een grotere betrouwbaarheid een uitspraak te doen over de effectiviteit van een behandeling" (Bron: <http://www.encyclo.nl/begrip/meta%20analyse>). Het onderzoek is uitgevoerd op basis van evidence based literatuur. Alle gevonden literatuur is gekoppeld aan een level of evidence.

Om de juiste literatuur te verkrijgen zijn meerdere bronnen geraadpleegd en doorzocht op bruikbare artikelen. De volgende **onderzoeksinstrumenten** zijn gebruikt:

- Databanken van de HU
 - Pubmed
 - Lucas
 - Tripdatabase
 - Science Direct Freedom Collection
 - Academic Search Premier
 - Cochrane
- Boeken
- Richtlijnen
- Protocollen

De tabellen geven weer hoe de **materiaalverzameling** tot stand gekomen is. In 2 tabel is beschreven in welke databanken gezocht is, welke zoektermen gebruikt zijn en welk resultaat daaruit gekomen is.

Databank	Zoektermen	Tijdvak	Hits
Cochrane	Skin graft leg ulcers	> 2005	51
Lucas	bi-layered living cell treatment	> 2005	3719
Tipdatabase	Apligraf	> 2005	54
Tripdatabase	bioengineered skin	>2005	9
Tripdatabase	OASIS	>2005	58
Pubmed	Apligraf	> 2005	118
Pubmed	Apligraf RCT	> 2005	1
Pubmed	Apligraf ulcers	> 2005	31
Pubmed	Bioseed	> 2005	7
Lucas	Apligraf leg ulcers	>2009	325
Tripdatabase	Apligraf leg ulcers	> 2000	23
Tripdatabase	Apligraf wound	> 2000	54

Tabel 2: Geraadpleegde databases, zoektermen en hits

Er is bij de materiaal verzameling alleen gekozen voor bovenstaande zoektermen. Er zijn geen combinaties van woorden gebruikt door met "AND" of "OR" te zoeken in de databanken. Dit omdat het weinig tot geen resultaat opleverde. De hits die er uitkwamen waren niet bruikbaar voor dit onderzoeksrapport.

In tabel 3 is weergegeven hoeveel artikelen van welk level of evidence gebruikt zijn voor dit onderzoek.

Level of evidence	< 2000	2000 - 2005	> 2005
Level 1: <i>systematic review</i>		1	9
Level 2: <i>Randomized controlled trial</i>	3	2	
Level 3: <i>Cohort studys</i>			
Level 4: <i>Case control studys</i>			
Level 5: <i>Case Series, case reports</i>			
Level 6: <i>Editorials, Expert opinion</i>			

Tabel 3: Level of evidence

Om wetenschappelijke literatuur goed te kunnen beoordelen wordt de Cochrane databank gebruikt. Deze richtlijn bevat verschillende levels of evidence. Elk level of evidence vertegenwoordigt een bepaalde mate van betrouwbaarheid. Waarin level 1 het hoogste niveau is en 7 de laagste. Hoe hoger het level hoe betrouwbaarder het artikel. Om de betrouwbaarheid van dit rapport te vergoten, is getracht zoveel mogelijk literatuur te vinden dat beoordeeld is met level 1: Systematic review.

Voor dit onderzoek is gebruik gemaakt van negen systematic reviews van >2005 en een systematic review van < 2005. Er zijn twee randomized controlled trails (RCT) van <2005 en drie RCT's van < 2000 gebruikt. Deze RCT's zijn gebruikt omdat er in de literatuur niet veel is veranderd over dit onderwerp. Deze RCT's worden in recente reviews (> 2005) weer onderzocht en de daaruit gekomen conclusies worden in dit onderzoeksrapport gebruikt.

Ook is gebruikt gemaakt van (studie)boeken en protocollen die relevant zijn voor dit onderzoek. Deze vallen onder level 6, en kunnen daarom niet als wetenschappelijk worden geclassificeerd. Door alle artikelen full tekst te lezen, vertalen, analyseren en er een samenvatting en conclusie van te maken zijn we tot de resultaten van dit onderzoek gekomen.

Alle gevonden artikelen zijn beoordeeld door middel van de **in- en exclusiecriteria**. Er is voor deze in-en exclusie criteria gekozen omdat dit de betrouwbaarheid van het onderzoeksrapport vergroot. Door alleen recente reviews te gebruiken, is er voor gezorgd dat alle informatie up to date is. Door deze criteria aan te houden wordt het onderwerp goed afgebakend en zal dit rapport alleen die informatie bevatten die nuttig en bruikbaar is voor het beantwoorden van de vraagstelling van dit onderzoeksrapport.

Inclusiecriteria:

- Relevantie voor dit onderzoek: reviews en RCT's die betrekking hebben op de Apligraf, de veneus ulcus en de standaard compressietherapie
- Reviews met publicatie jaar > 2005: dit vergroot de betrouwbaarheid van het onderzoeksrapport.
- Uitzondering is: oudere RCT's uit reviews kunnen worden gebruikt als de review recent is (>2005).
- Protocollen en (studie)boeken over dit onderwerp waarmee vergeleken kan worden en/ of waarin standaard informatie staat.
- Engelse, Duitse en Nederlandse taal.
- Onderzoekstype: Meta-analyse, review, RCT, CCT, richtlijnen.

Exclusiecriteria:

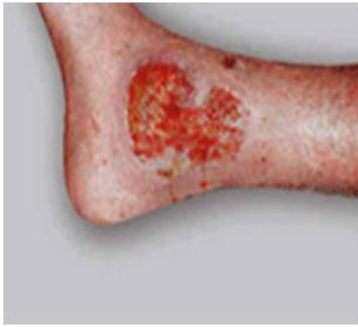
- Niet relevant voor dit onderzoek: reviews en RCT's die betrekking hebben op de diabetische ulcus met de Apligraf en de standaard compressietherapie.
- Case reports
- Te kleine onderzoeksgroep (<30 patiënten).

2. Resultaten

In de eerste paragraaf van dit hoofdstuk wordt ingegaan op de wondgenezing en de veneus ulcus. In de tweede paragraaf wordt ingegaan op de Apligraf, de standaard compressietherapie en de Unna boot. In de laatste paragraaf worden de resultaten van de onderzochte literatuur beschreven. Hierin worden de Apligraf en de standaard compressietherapie met elkaar vergeleken op effectiviteit van de wondgenezing.

§ 2.1 Wondgenezing en veneus ulcus

In deze paragraaf wordt de gezonde wondgenezing besproken en wordt er uitgelegd hoe een veneus ulcus ontstaat.



Afbeelding 1: Veneus Ulcus (bron: <http://www.at.hartmann.info>).

De genezing van een wond wordt ingedeeld in 4 fases. Om een wond goed te laten genezen moet de wond alle 4 fases doorlopen in de juiste volgorde en termijn. Vele factoren kunnen de wondgenezing in een bepaalde fase belemmeren, waardoor de wondgenezing verstoord raakt (Guo, S., Dipietro L.A. 2010)

1e fase is de hemostase fase:

Deze fase vindt plaats in het eerste uur. Door het activeren van de stollingscascade worden bloedplaatjes gevormd en treedt bloedstolling op (Derre, B. 2006).

2e fase is de inflammatie fase:

Deze fase vindt plaats in de eerste paar dagen. Neurofielen en monocytën elimineren of verminderen de werking van schadelijke bacteriën.

Macrofagen starten met het verwijderen van afvalproducten. Vervolgens breken Lymfocyten de beschadigde extra cellulaire matrix af (Derre, B., 2006; Putte van de, J., Gryson, L. 2007).

3e fase is de proliferatiefase:

Deze fase vindt plaats in de eerste maand. Fibroblasten maken collageen, elastine en proteoglycanen aan die zorgen voor de opbouw van een nieuwe extra celulaire matrix (ECM). Endotheelcellen vormen een nieuw capillair netwerk (angiogenese). Er vindt epithelisatie plaats door vorming van nieuw epitheelweefsel door epitheelcellen (Derre, B., 2006; Putte van de, J., Gryson, L., 2007; Jungen, I.J.D., Sesink, E.M. 2010).

4e fase is de remodeleringsfase:

Deze fase duurt 6 à 12 maanden. De extra cellulaire matrix (ECM) wordt hervormd. Doordat collageenvezels zich samenbinden ontstaat collageencrosslinking. Oude cellen worden vervangen voor nieuwe cellen door apoptose van de fibroblasten (Derre, B., 2006; Morree, J.J. 2009).

Bij een veneus ulcus is de huid en het onderliggende weefsel van het onderbeen defect. Door een slecht functionerend vaatstelsel is de doorbloeding naar de huid slecht en wordt het genezingsproces belemmerd (Palfreyman, S.J., Nelson E.A., Lochiel, R., Michaels, J.A. 2006; Gunst, S., Pigmans V.G. 2009).

Uit het onderzoek van Trent, J.T., Falabella, A., Eaglstein, W.H., Kirsner, R.S. (2005) blijkt dat bij ongeveer 1% van de wereldbevolking een veneus ulcus voorkomt. Een diepe veneuze trombose veroorzaakt door tromboflebitis of trauma, is op lange termijn een risicofactor voor het ontstaan van chronische veneuze insufficiëntie (CVI) en ulcus cruris venosum. CVI speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van een veneus ulcus. In ongeveer 70% van de patiënten wordt een veneus ulcus veroorzaakt door CVI. CVI kan het gevolg zijn van het falen van het oppervlakkige, perforerende of diepe veneuze systeem.

Het niet goed functioneren van het oppervlakkige veneuze systeem kan worden veroorzaakt door varicosis (spataderen) of tromboflebitis (trombose). Dit in tegenstelling tot het perforerende veneuze systeem waarbij dit wordt veroorzaakt door primaire klepinsufficiëntie. Bij het diepe systeem wordt dit veroorzaakt door primaire of secundaire klepinsufficiëntie. CVI is vaak niet te genezen en moet over het algemeen o.a. behandeld worden met druk (compressietherapie) Neuman, H.A.M., Tazelaar, D.J. 2005; Kitslaar, P. 2007; Gunst, S. & Pigmans, V.G. 2009; Hof van, N., Balak, F.S.R., Apeldoorn, L., Nooijer de, H.J., Vleesch Dubios, V., Rijn-van kortenhof, N.M.M. 2010).

Door een langdurig verstoorde afvoer van (zuurstofarm) bloed wordt er weinig zuurstof en voedingsstoffen aan het weefsel afgegeven met als gevolg een veneus ulcus. (Gunst, S. & Pigmans, V.G. 2009). Hierdoor verloopt de wondgenezing van een veneus ulcus anders dan normaal. Het aantal granulocyten en

T-lymfocyten in de wond nemen toe. De groeifactoren/ECM en cytokinen zijn niet in balans waardoor de wondgenezing verstoord raakt. Morree, J.J. 2009). Bij 54% tot 78% van de patiënten trad een recidief van de ulcus op (Abbade L.P., Lastória S. 2005). Een veneus ulcus komt nauwelijks voor bij mensen onder de 50 jaar, en in de leeftijdscategorie van 65-80 jaar lijdt 6% aan een veneus ulcus of heeft dit in het verleden gehad. Vrouwen lijden vaker aan een veneus ulcus dan mannen Sillevius Smitt, J.H., Everdingen van, J.J.E., Starink, M., Horst van der, H.E. 2009).

§ 2.2 Apligraf, standaard compressietherapie en Unna boot bij een veneus ulcus

In deze paragraaf wordt ingegaan op wat de Apligraf is, en wat de werking hiervan is. Vervolgens wordt er beschreven wat wordt verstaan onder de standaard compressietherapie. Vervolgens wordt de Unna boot behandeld. Daaropvolgend zal aan de hand van de gevonden literatuur de vergelijking worden gemaakt tussen de Apligraf en de standaard compressietherapie bij een veneus ulcus.

De Apligraf is een allogene donorhuid en valt onder de dermo epidermale huidsubstituten. Dit houdt in dat het een vervanging van de opperhuid is. Om de histologische structuur van de menselijke huid na te bootsen bestaat de Apligraf uit 2 lagen en is daarmee een dubbel gelaagd huidsubstituut. De dermale laag is opgebouwd uit allogene neonatale fibroblasten gekweekt in rundercollageen type I. De epidermale laag bestaat uit allogene neonatale keratinocyten (Ehrenreich, M. (ED). 2006).

Het precieze werkingsmechanisme van de Apligraf is niet bekend. Waarschijnlijk verschilt het menselijke leukocyten antigeen (HLA) in fibroblasten en cytokinen. Dat maakt de allogene fibroblasten minder gevoelig voor immunologische afstoting van weefsel door het antigeen complex. Fibroblasten kunnen niet onschadelijk gemaakt worden door het T-cell complex.

De Apligraf is een tijdelijk biologisch actieve dressing. De Apligraf stimuleert de groeifactoren, cytokines en ECM van de gastheercellen om de wondgenezing te bevorderen. Allogene huid is niet langer dan vijf dagen houdbaar en overleeft zeven tot veertien dagen op de wond (Shevchenko, R.V., James S.L., James S.E. 2009). Na deze periode wordt de Apligraf afgestoten. De lichaamsvreemde keratinocyten en fibroblasten van de Apligraf worden geleidelijk vervangen door eigen keratinocyten en fibroblasten (bron: <http://www.huidziekten.nl/woundcare/keuzetabel/teksgekleweektehuid.htm>).

Toepassing van de Apligraf op een veneus ulcus (bron: <http://www.apligraf.com/professional>).

- Bereid het wondbed voor door de wond te debrideren met een curette. Neem wondvocht/bloed op door te deppen met een absorberend wond verband (zie afbeelding 2, stap 1).
- Gebruik een steriele omgeving en steriel materiaal. Open de zak waarin het preparaat is verpakt. Apligraf moet nu binnen 15 minuten op de wond worden aangebracht. Bevochtig de Apligraf in het preparaat met zoutoplossing. Leg een steriel gaas klaar. Pak met 2 pincetten de Apligraf uit het preparaat en verplaats het naar het steriele gaas.. De dermale laag is glanzender dan de epidermale laag. Controleer of de dermale laag naar beneden is gericht, deze moet contact maken met de wond.
- De Apligraf kan nu direct op de het wondbed worden aangebracht. Na toepassing moet de Apligraf 1 mm van de wondranden zijn verwijderd. Verwijder luchtballen onder de Apligraf met een in zout gedrenkt steriel gaas (zie afbeelding 2, stap 2).
- Veranker de Apligraf op zijn plaats door het te fixeren met steri-strips, wondlijm of Bolster dressings (zie afbeelding 2, stap 3).
- Breng dan een primair verband aan over de Apligraf en onderbeen (zie afbeelding 2, stap 4).
- Als laatste moet een secundaire verbandlaag worden aangebracht en eventueel compressietherapie worden toegepast (zie afbeelding 2, stap 4).
- De Apligraf wordt net zo vaak aangebracht totdat de wond genezen is (zie afbeelding 2, stap 5).



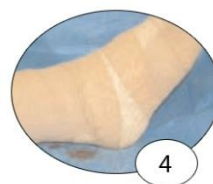
Stap 1: wondbed voorbereiden



Stap 2: De Apligraf aanbrengen



Stap 3: De Apligraf op zijn plek fixeren



Stap 4: Verband aanbrengen



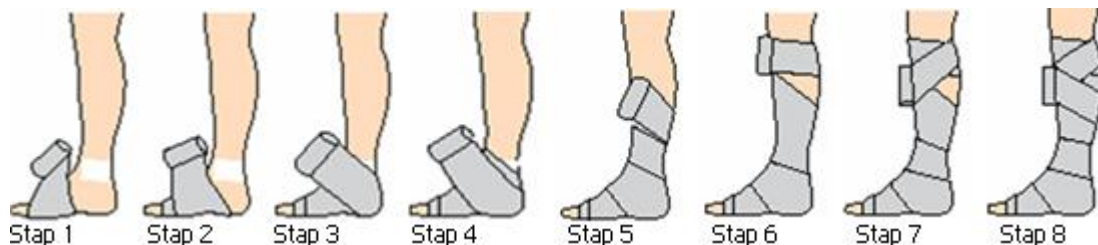
Stap 5: De genezen veneus ulcus

Afbeelding 2: toepassing van de Apligraf bij een veneus ulcus. (bron: http://apligraf.com/professional/pdf/Application_Poster.pdf)

Voordat gekweekte donorhuid mag worden toegepast in de praktijk, moet het product aan drie eisen voldoen. Het product mag niet toxisch zijn voor de patiënt, het moet effectief zijn in gebruik en het product moet handig zijn in gebruik (zoals o.a. biologisch afbreekbaar). (Shevchenko, R.V. et al. 2007). Een dergelijk product moet eerst zijn goedkeuring van het FDA (U.S. Food and Drug Administration) krijgen voordat het in de praktijk mag worden toegepast. De Apligraf werd in 1998 goedgekeurd voor de behandeling van veneuze ulcera langer bestaand dan een maand (Zaulyanov, L., Kirsner, R.S. 2006).

De standaard compressietherapie, beschreven in het protocol ulcus cruris, bestaat uit een wondbedbehandeling door middel van een wondbedpreparatie. Hierna volgt de compressietherapie. Dit bestaat uit korte rek verbanden voor mobiele patiënten. Deze zwachtel geeft een lage rust druk en een hoge werk druk. Door te bewegen wordt de spierpomp gebruikt en ontstaat er een tegendruk (Sillevis Smitt, J.H., Everdingen van, J.J.E., Starink, M., Horst van der, H.E. 2009). Een voorbeeld van korte rek zwachtels is de Coban 3M.

Figuur 3 geeft de zwachtelmethode volgens de richtlijn ulcus cruris aan. De 1^e zwachtel wordt volgens de 8 stappen aangebracht. De 2^e zwachtel wordt op dezelfde manier maar in tegengestelde richting aangebracht.



Afbeelding 3: toepassing standaard compressietherapie

(Bron: <http://www.zorgnetwerkmkb.nl/upload/downloads/Wondzorg%20ulcus%20cruris/Ulcus%20cruris%20richtlijn%202010.pdf>)

Unna boot als onderdeel van de standaard compressietherapie

Bij verschillende onderzoeken naar de werking van de Apligraf en de standaard compressietherapie is gebruik gemaakt van de Unna boot.

De Unna boot is een onderdeel van de standaard compressietherapie. De Unna boot is een niet elastisch gaasverband dat in plaats van het polstermateriaal op de voet en het been wordt aangebracht (zie afbeelding 4). Om de wondgenezing te versnellen bevat de Unna boot zinkoxide, calamine lotion en glycerine. Het verband wordt aangebracht vanaf de voet tot onder de knieholte. Over de Unna boot worden elastische zwachtels aangebracht (zie afbeelding 5 en figuur 3 stappen 1 tm 8). De Unna boot kan 7-10 dagen blijven zitten (Margaret, A., Fonder, B.S., Gerald, S., Lazarus, M.D., David, A., Cowan, M.D., Barbara, Aronson-Cook, Angela, R., Kohli, R.N, B.S.N., and Adam, J., Mamelak, M.D. 2008).

De ulcus moet 2 keer per week gecontroleerd, gereinigd en opnieuw gezwachteld worden (Gunst, S. & Pigmans, V.G. 2009).



Afbeelding 4: Unna boot



Afbeelding 5: toepassing zwachtels

(Bron: <http://www.mountaininside-medical.com/products/Unna-Boot-Bandages.html>)

§ 2.3 Vergelijking Apligraf versus standaard compressie therapie

Hieronder zal aan de hand van de gevonden literatuur de vergelijking gemaakt worden tussen de Apligraf en de standaard compressietherapie. In de beschreven reviews hebben de auteurs RCT's onderzocht die betrekking hebben op deze behandelmethode. Hierin is de effectiviteit van de Apligraf vergeleken met de standaard compressietherapie bij een langdurig veneus ulcus. Er is in deze RCT's gekeken naar de tijd in dagen waarin de ulcus compleet geneest en het percentage patiënten waarbij dit gebeurt.

In de reviews van Jones, J.E., Nelson, E.A. (2009), Dini, V., Romanelli, M., Piaggese, A., Stefani, A., Mosca F. (2006) en Zaulyanov, L., Kirsner, R.S. (2006) is onderzoek gedaan naar de RCT van Falanga, V., Margolis, D., Alvarez, O., Auletta, M., Maggiacomo, F., Altman, M., Jensen, J., Sabolinski, M., Hardin-Young J. (1998).

In deze RCT werden 293 patiënten tussen de 18 en 85 jaar met een veneus ulcus behandeld.

Deze patiënten werden verdeeld over 2 groepen:

Groep 1, bestaande uit 146 patiënten, werd behandeld met de Apligraf en compressietherapie.

Groep 2, bestaande uit 129 patiënten, werd behandeld met alleen de standaard compressietherapie.

In de 1^e groep werd de Apligraf direct op de ulcera aangebracht. Dit werd bedekt met een klevend primair verband (merk onbekend). Om de Apligraf op zijn plaats te houden werd als laatste een zelf hechtend elastisch verband aangebracht (Coban 3M). De Apligraf werd 5 keer toegepast tijdens de eerste 3 weken van de studie op dag 0, 3-5, 7, 14 en of 21. Meer toepassingen van de Apligraf en een langer dan een 3 weken durende behandelperiode waren niet aan de orde.

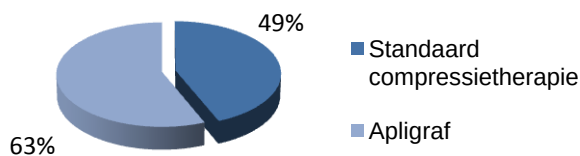
Bij de 2^e groep patiënten werd eerst een klevend verband (Tegapore 3M) aangebracht, vervolgens een plak bandage (Unna boot) en zelf hechtend elastisch verband (Coban 3M). Aan het begin van de studie werd de compressietherapie wekelijks toegepast in een periode van 8 weken. Na 8 weken of na volledige genezing van de wond (bij volledige epithelialisatie en de afwezigheid van wondvocht) werden bij beide groepen therapeutische elastische kousen aangemeten voor de rest van de studie. De studie had een totale duur van 12 maanden. Na 6 en 12 maanden werden de veiligheid en effectiviteit van beide behandelingen geëvalueerd.

Wanneer de veneus ulcus niet volledig was geheeld of geen therapeutische elastische kousen toe liet, bleef de patiënt onder behandeling, met een totale duur van 12 maanden.

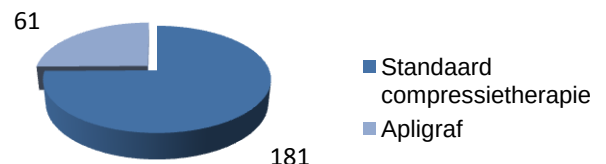
Bij groep 1 was in gemiddeld 61 dagen 63% van de patiënten compleet genezen (Figuur 1, 2).

Bij groep 2 trad in gemiddeld 181 dagen complete wondgenezing bij 49% van de patiënten op (Figuur 1, 2).

De conclusie van Falanga V. et al. (1998) is dat de veneus ulcus met de Apligraf sneller geneest dan met de standaard compressietherapie. Ook is er een hoger percentage patiënten waarbij complete genezing optrad bij de behandeling met de Apligraf. Dit onderzoek wijst uit dat de Apligraf effectiever is bij de behandeling van een veneus ulcus dan de standaard compressietherapie.



Figuur 1: RCT 1 Complete genezing van de veneus ulcus (Falanga V et al, 1998)



Figuur 2: RCT 1 Tijd in dagen waarin de veneus ulcus geneest (Falanga V et al, 1998)

Jones J.E. et al., (2009) heeft in zijn review de RCT van Brown-etris. (2000) onderzocht. Bij allebei de therapieën na 181 dagen gekeken naar de complete wondgenezing. Er zijn twee groepen met een veneus ulcus behandeld.

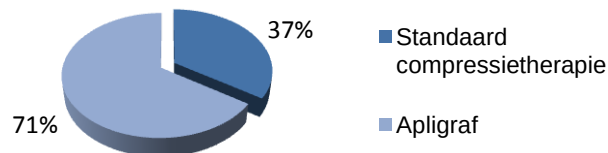
Groep 1, bestaande uit 17 patiënten, werd behandeld met de Apligraf.

Groep 2, bestaande uit 19 patiënten, werd behandeld met de standaard compressietherapie.

Bij groep 1 was de ulcus in 71% van de gevallen na 181 dagen compleet genezen. Bij de 2^e groep trad in 37% complete genezing op na 181 dagen (Figuur 3).

De conclusie van Brown-etris. (2000) is dat de Apligraf zorgt voor meer percentage complete genezing bij patiënten zorgt in vergelijking met de standaard compressietherapie. Uit dit onderzoek blijkt dat de Apligraf effectiever is dan de standaard compressietherapie.

In deze RCT wordt de behandelingsfrequentie en hoe er werd behandeld niet beschreven. Ook zijn er voor deze studie relatief weinig patiënten behandeld ter vergelijking met de andere geanalyseerde /onderzochte studies. Dit is nodig om de artikelen goed met elkaar te kunnen vergelijken. Zodat alle onderzoeksgroepen op dezelfde manier zijn behandeld.



Figuur 3: RCT 2 Complete genezing van de veneus ulcus in 181 dagen (Brown-etris et al, 2000)

In de reviews van Dini, V. et al., (2006) en Cavorsi, J., Vicari, F., Wirthlin, D.J., Ennis, W., Kirsner, R., O'Connell, S.M., Steinberg, J., Falanga, V. (2006) is onderzoek gedaan naar het gebruik van verschillende soorten donorhuid bij de behandeling van veneuze ulcera. Zij hebben de RCT van Sabolinski, M.L., Alvarez, O., Auletta, M., Mulder, G., Parenteau, N.L. (1996) onderzocht. In dit onderzoek werden 233 patiënten tussen de 18 en 85 jaar met een veneus ulcus langer bestaand dan 1 jaar behandeld.

Groep 1, bestaande uit 127 patiënten, werd behandeld met de Apligraf.

Groep 2, bestaande uit 106 patiënten, werd behandeld met de standaard compressietherapie.

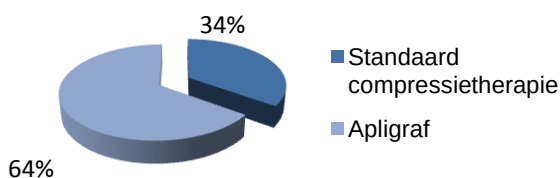
Groep 1 onderging vijf behandelingen tijdens de eerste drie weken van de behandeling. Bij deze groep werd over de Apligraf een niet-klevend verband (Tegapore 3M) aangebracht gevolgd door een katoen gaas en een zelfplakkend elastisch verband (Coban 3M). De patiënten waarbij de ulcus na acht weken was genezen zouden alleen nog een elastische kous moeten dragen. De patiënten waarbij de ulcus nog niet compleet genezen was gingen door met de drielaagse behandeling.

Groep 2 werd met hetzelfde tijdsinterval behandeld als groep 1. Net als bij groep 1 droegen ook de patiënten uit de 2^e groep die na acht weken waren genezen alleen nog maar een elastische kous. Na zes maanden vond een evaluatie plaats.

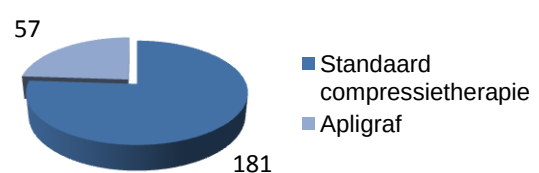
Bij groep 1 was in gemiddeld 57 dagen 64% van de patiënten compleet genezen (figuur4, 5).

Bij groep 2 was in gemiddeld 181 dagen 34% van de patiënten compleet genezen (Figuur 4, 5).

Uit bovenstaande gegevens concludeert Sabolinski, M.L. et al., (1996) dat de Apligraf zorgt voor een snellere complete wondgenezing en een hoger percentage van genezen ulcera, wat de Apligraf effectiever maakt dan de standaard compressietherapie bij behandeling van een veneus ulcus.



Figuur 4: RCT 1 Complete genezing van veneus ulcus (Sabolinski M et al, 1996)



Figuur 5: RCT Tijd in dagen waarin de ulcus compleet geneest (Sabolinski M et al, 1996)

De tweede RCT van Dini, V. et al., (2006) is van Falanga, V., Sabolinski, M.L. (1999). Deze studie had een totale duur van 6 maanden na de start van de behandeling. Hierbij was het einddoel de frequentie van 100% genezing en sluiting van de wond.

In dit onderzoek werden 120 patiënten in de leeftijd van 18 tot 85 jaar met een veneus ulcus langer bestaand dan 1 jaar behandeld.

Groep 1 werd behandeld met de Apligraf en betrof 72 patiënten.

Groep 2 werd behandeld met de standaard compressietherapie en betrof 48 patiënten.

In de eerste groep werd de Apligraf direct op de ulcus aangebracht.

Vervolgens werd er een 3-laags klevend verband (Tegapore 3M) aangelegd, een gaasverband dat secundaire steun biedt en een zelfklevend elastisch verband (Coban 3M). De Apligraf werd maximaal 5 keer toegepast in de eerste 21 dagen van de studie. Van week 3 tot week 8 werden de 3-laagse klevende verbanden wekelijks vervangen. Na 8 weken werden de patiënten voorzien van therapeutische elastische kousen.

In de tweede groep werden de ulcera bedekt met klevend verband (Tegapore 3M), een gaasverband, compressie therapie (Unna boot) en vervolgens een zelfklevend elastisch verband (Coban 3M). Patiënten werden 8 weken behandeld. Wanneer er genezing optrad binnen 8 weken werd een therapeutische elastische kous aangemeten. Wanneer dit niet het geval was werd de compressie therapie voortgezet totdat er genezing optrad. Vervolgens werd een therapeutische elastische kous aangemeten. Patiënten uit beiden groepen werden genezen bevonden als er epithelialisatie optrad en er geen wondvocht meer uit de wond vloeide.

Na 181 dagen was bij de eerste groep 47% van de ulcera compleet genezen, dit in tegen stelling tot 19% in 181 dagen uit de tweede groep.

Uit het onderzoek van Dini V. et al., (2006) blijkt dat de behandeling met de Apligraf aanzienlijk effectiever was dan alleen de standaard compressietherapie. Dit omdat de veneus ulcus een hoger percentage genezing heeft bij de Apligraf en er treed sneller genezing op bij patiënten die behandeld zijn met de Apligraf.

In de review van Zaulyanov, L. et al., (2006) hebben Veves, A., Falanga, V., Armstrong, D., Michael, L., Sabolinski, M.L. (2001) een patiëntengroep bestaande uit 208 personen behandeld en onderzocht. De patiënten werden willekeurig ingedeeld in 2 groepen.

Groep 1 werd behandeld met de Apligraf.

Groep 2 werd behandeld met de standaard compressietherapie.

In dit onderzoek is niet vermeld hoeveel patiënten er per groep behandeld worden.

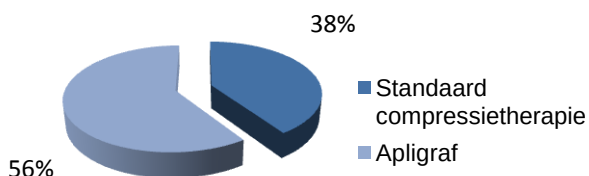
Bij groep 1 werd de Apligraf minimaal 4 weken lang elke week toegepast met een maximum van 5 behandelingen. De behandeling werd gestaakt wanneer er eerder genezing van de ulcus optrad.

Bij patiënten uit groep 2 werden minimaal 5 weken behandeld met de standaard compressietherapie. Na 5 weken werd de effectiviteit van beide therapieën vergeleken. Bij 56% van groep 1 trad volledige wondgenezing na 65 dagen op (zie figuur 6, 7).

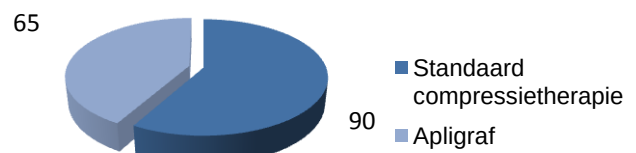
Bij groep 2 trad in 38% van de gevallen na gemiddeld 90 dagen complete genezing op (zie figuur 6, 7).

Bijwerkingen werden bij beide groepen gelijk bevonden.

Uit het onderzoek van Zaulyanov, L. et al., (2006) blijkt de Apligraf de meest effectieve behandelmethode is voor de genezing van veneuze ulcera die langer bestaan dan 6 maanden. In vergelijking met de standaard compressietherapie heeft Apligraf een gunstiger effect op de genezing van een langdurig veneus ulcus. Dit komt omdat de veneus ulcus sneller geneest bij behandeling met de Apligraf en er is een hoger percentage patiënten dat geneest.



Figuur 6: RCT 2 Complete wondgenezing van de veneus ulcus (Veves A et al, 2001)



Figuur 7: Tijd in dagen waarin de veneus ulcus compleet geneest (Veves A et al, 2001)

Tabel 4 is een overzicht van alle gevonden resultaten uit de literatuur. In deze tabel is weergegeven welke reviews en RCT's zijn geanalyseerd. Het totaal aantal patiënten dat aan de verschillende onderzoeken meededen zijn per behandelmethoden beschreven. De tijd en percentages waarin complete wondgenezing optrad, is ook per behandelmethode vermeld in deze tabel. Dit geeft een duidelijk en compleet beeld van de resultaten.

Reviews	Auteur uit de reviews	Apligraf				Standaard compressietherapie		
		Totaal patiënten	Patiënten	% genezen	Tijd van genezing	Patiënten	% genezen	Tijd van genezing
Jones, J.E. et al., (2009) Dini, V. et al., (2006) Zaulyanov, L., et al (2006)	Falanga, V., et al (1998)	293	146	63%	61 dgn	129	49%	181 dgn
Jones, J.E. et al., (2009)	Brown-etris et al (2000)	36	17	71%	-	19	37%	-
Dini, V. et al., (2006) Cavorsi et al., (2006)	Sabolinski, M., et al (1996)	233	127	64%	57 dgn	106	34%	181 dgn
Dini, V. et al (2006)	Falanga, V., et al (1999)	120	72	47%	-	48	19%	-
Zaulyanov, L., et al (2006)	Veves, A., et al (2001)	208	-	56%	65 dgn	-	38%	90 dgn

Tabel 4: Vergelijking van de Apligraf en de standaard compressietherapie.

3. Conclusie

In dit onderzoeksrapport is gekeken naar het effect van de Apligraf op een veneus ulcus in vergelijking met de standaard compressietherapie. In sommige onderzoeken werd gebruik gemaakt van de Unna boot. Omdat de Unna boot onder de standaard compressie valt zijn ook deze onderzoeken gebruikt. Er is gekeken naar het aantal dagen waarin de ulcus geneest en het percentage patiënten waarbij complete wondgenezing optrad.

In zeven reviews die zijn opgenomen in dit rapport, hebben de auteurs onderzoek gedaan naar vijf RCT's. In deze RCT's werd de Apligraf vergeleken met de standaard compressietherapie (waaronder de Unna boot) bij een langdurig veneus ulcus. Hieruit blijkt dat het percentage patiënten waarbij een complete wondgenezing van de veneus ulcus optreedt hoger is bij de Apligraf dan bij de standaard compressietherapie. Bij de Apligraf liggen de percentages tussen de 47% en 71%, bij standaard compressietherapie liggen deze echter tussen de 19% en 49%. Gezien deze percentages kan worden vastgesteld dat de Apligraf in vergelijking met de standaard compressietherapie effectiever is wat betreft complete wondgenezing.

Bij patiënten die zijn behandeld met de Apligraf is waar te nemen dat de veneus ulcus sneller geneest dan bij de standaard compressietherapie. Bij de Apligraf is te zien dat de veneus ulcus gemiddeld binnen 57 tot 65 dagen compleet geneest. Dit in tegenstelling tot de standaard compressietherapie, waarbij de veneus ulcus gemiddeld binnen 90 tot 181 dagen geneest. Gezien het feit dat snelle wondgenezing belangrijk is om andere ziektes en infecties te voorkomen, kan vastgesteld worden dat de Apligraf effectiever is dan standaard compressietherapie wat betreft de snelheid van wondgenezing.

Er kan dus geconcludeerd worden dat de behandelmethode met de allogene donorhuid Apligraf het meest effectief is in vergelijking met de standaard compressietherapie bij de behandeling van een langdurig veneus ulcus.

4. Discussie en aanbevelingen

In dit onderzoek draaide het om de vergelijking tussen de Apligraf en de standaard compressietherapie. De onderzoeksresultaten worden in dit hoofdstuk vergeleken met bevindingen uit de literatuur en er wordt een kritische terugblik gegeven op de gemaakte keuzes. Ook worden er aanbevelingen gedaan voor verder onderzoek.

§ 4.1 Discussie

Er is veel literatuur te vinden over de Apligraf en de standaard compressietherapie maar meestal zijn dat onderzoeken over de diabetisch ulcus en niet de veneus ulcus. Veel literatuur was ook niet beschikbaar en moest besteld worden via het buitenland. Er is veel onderzoek gedaan naar de Apligraf maar de meeste RCT's zijn van voor 2000. Om de betrouwbaarheid van dit onderzoeksrapport hoog te houden zijn er wel recente reviews gebruikt die onderzoek hebben gedaan naar oudere RCT's.

Tijdens dit onderzoek is er ook gezocht op Nederlandse literatuur en of de Apligraf in Nederland verkrijgbaar is. Dit is niet het geval, de Apligraf is te verkrijgen in de V.S. Behandelingen in Nederland zijn dan ook nog niet mogelijk.

Ook zijn er tijdens het schrijven van dit onderzoek zijn er een aantal problemen ten aanzien van de literatuur geconstateerd. In de gevonden literatuur is niet alle informatie beschikbaar die nodig was om de twee behandelmethodes zo goed mogelijk te vergelijken. Zo wordt de grootte van de ulcera niet beschreven in alle artikelen. Dit is belangrijk omdat er dan ook gekeken kon worden naar of de grotere ulcera ook sneller genezen met de Apligraf. Ook is niet in alle artikelen vermeld hoe vaak de standaard compressietherapie werd toegepast.

Veel ulcera worden veroorzaakt door CVI. Dit is (bijna nooit) te genezen. Niet alle artikelen vermelden of CVI de oorzaak is van de behandelde ulcera (in- exclusie criteria). Een veneus ulcus die is ontstaan door CVI moet over het algemeen worden behandeld met druk (dus met de standaard compressietherapie). In sommige artikelen is de Apligraf inderdaad met de standaard compressie therapie gecombineerd. In andere artikelen genazen de ulcera die met de Apligraf werden behandeld ook sneller in tegenstelling tot behandeling met de standaard compressie therapie. Er is van deze artikelen niet duidelijk of deze ulcera zijn ontstaan door CVI of dat er een andere oorzaak is. Dit kan verklaren waarom ook bij deze artikelen de genezing percentages bij de Apligraf hoger liggen.

Niet in alle literatuur staat beschreven of ze een follow-up hebben. Er is bij de meeste onderzoeken gekeken naar het resultaat na zes maanden maar er staat niet bij hoeveel procent er eerder dan de zes maanden genezen is. De in- en exclusiecriteria van de gevonden literatuur is niet van alle artikelen bekend.

Bovenstaande factoren zijn van belang om de artikelen zo goed mogelijk met elkaar te kunnen vergelijken op effectiviteit van de twee behandelmethodes. Dit om een zo goed mogelijke conclusie te kunnen maken.

§ 4.2 Aanbevelingen

Uit de onderzoeksresultaten is gebleken dat de Apligraf bij een veneus ulcus beter en sneller werkt dan de standaard compressietherapie. De Apligraf is bij voorkeur de behandelmethode voor de veneus ulcus. Toch zijn er een aantal factoren die voor volgend onderzoek aanbevolen kunnen worden.

Er zijn veel onderzoeken (RCT's) gedaan naar de werking van de Apligraf bij een veneus ulcus, maar dit zijn allemaal onderzoeken van voor 2000. Nieuw en recenter onderzoek is nodig om te kijken of de Apligraf nog steeds de meest effectieve behandelmethode is. Ook is het aan te bevelen om onderzoek te doen waarbij naar meerdere factoren wordt gekeken, zoals de grootte van de ulcus en hoe lang de ulcus bestaat. Niet bij alle artikelen staan de materiaal en methode vermeld, dit is wel nodig om te verschillende artikelen goed met elkaar te kunnen vergelijken. Door deze factoren ook te onderzoeken is het artikel van hogere betrouwbaarheid en kan er een duidelijkere conclusie komen of de Apligraf echt voor alle ulcera de meest effectieve behandelmethode is.

De Apligraf is (nog) niet in Nederland verkrijgbaar. De reden hiervan is niet geheel duidelijk. De Apligraf is in Nederland onbekend bij de Nederlandse huidbank, de Euro Tissue Bank en het Europese geneesmiddelenbureau. Contact met de Nederlandse Brandwonden Stichting wijst uit dat de Apligraf waarschijnlijk commercieel van aard is. De Apligraf is ontwikkeld in de V.S. door het bedrijf Organogenesis inc. Ongeveer 10 jaar geleden werd de Apligraf door het bedrijf Novataris in Europese landen geleverd. Dit was op dat moment waarschijnlijk niet winstgevend genoeg. Novataris is toen gestopt met de levering en Organogenesis inc heeft de levering overgenomen. Deze organisatie levert de Apligraf op dit moment alleen in de V.S. Aldus de Nederlandse Brandwonden Stichting. Onderzoek naar de kosten is waarschijnlijk noodzakelijk om het product in Europese landen weer op de markt te brengen. Omdat de Apligraf nog niet in Nederland te verkrijgen is kan de huidtherapeut er voorlopig nog niet in Nederland mee werken. Om als huidtherapeut de Apligraf wel te kunnen en mogen toepassen in de V.S. moet de cursus: Wound Care Clinical Program worden gevolgd. Deze in het buitenland aangeboden cursus wordt gegeven door Nationaal erkende Wound Care Centra en duurt een dag. Op deze dag wordt er aandacht besteed aan de theorie en de praktijk voor het werken met de Apligraf. De cursus wordt gegeven door artsen en medisch personeel en is bedoeld voor medisch personeel als (wond) verpleegkundigen en andere zorgverleners (bron: <http://www.apligraf.com/professional>). Uit dit onderzoeksrapport is gebleken dat de Apligraf in een steriele ruimte en met steriele instrumenten moet worden aangebracht. Aangezien de huidtherapeut niet in een steriele omgeving werkt, is het voor hen niet mogelijk om de Apligraf in de toekomst te kunnen gebruiken in de huidtherapeutische praktijk. Mogelijkheden voor het uitvoeren van veneus ulcus behandelingen en de Apligraf zijn er wel. Zo kan een huidtherapeut een samenwerking aangaan met een ziekenhuis. Deze kan de huidtherapeut een steriele omgeving en steriele instrumenten bieden.

Literatuurlijst

Afbeelding 1. Ulcus Cruris Venosum (n.d.). Verkregen op 16 November 2010, via http://www.at.hartmann.info/DE/Home/Behandlungs-_blank_und_blank_Pflegetipps/Wundbehandlung/article_59614.html

Afbeelding 2. Apligraf (2010). Verkregen op 16 November 2010, via http://apligraf.com/professional/pdf/Application_Poster.pdf

Afbeelding 3. Ulcus Cruris richtlijn (2010). Verkregen op 12 December via, <http://www.zorgnetwerkmmb.nl/upload/downloads/Wondzorg%20ulcus%20cruris/Ulcus%20cruris%20richtlijn%202010.pdf>

Afbeelding 4, 5. Unna Boot. Verkregen op 12 December, via <http://www.mountainside-medical.com/products/Unna-Boot-Bandages.html>

Apligraf (2010). Verkregen op 15 November 2010, via http://www.apligraf.com/professional/what_is_apligraf/how_is_it_applied/DFUApplicationVideo.html

Apligraf (2010). Verkregen op 20 November 2010, via http://www.apligraf.com/professional/support_and_resources/medical_education/ClinicalExperiencePrograms.html

Analyse (n.d.). Verkregen op 5 Oktober 2010, via <http://www.encyclo.nl/begrip/meta%20analyse>

Brown-Etris, M., Shields, D.K., Galluzzi, K.E., Steinberg, J.S., Shalen, A.B., Barners, H.R. (2000) Preliminary clinical outcomes on the use of composite cultured skin for the healing of venous ulcers. *Wound repair and regeneration, The 13th Annual Symposium on Advanced Wound Care & 10th Annual Medical Research Forum on Wound Repair. Published by HMP Communications LLC. Dallas, USA.*

Cavasoni, J., Vicari, F., Wirthlin, D.J., Ennis, W., Kirsner, R., O'Connell, S.M., Steinberg, J., Falanga, V. (2006) Best-practice algorithms for the use of a bilayered living cell therapy (Apligraf) in the treatment of lower-extremity ulcers. *Wound Rep Reg*, 14, 102-109.

Derre, B. (2006) *Wondzorg: een verpleegkundige activiteit*. België: Kluwer.

Dini, V., Romanelli, M., Piaggese, A., Stefani, A., Mosca, F. (2006). Cutaneous tissue engineering and lower extremity wounds (part 2). *International Journal of Lower Extremity Wounds*, 5(1), 27-34.

Ehrenreich, M. (ED). (2006). Update on Tissue-engineered Biological Dressings. *E-Journal-9123*, 9(12). 2407-2424

Falanga, V., Margolis, D., Alvarez, O., Auluetta, M., Maggiasimo, F., Alterman, M., Jensen, J., Sabolinski, M., Hardin-Young, J. (1998). Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogenic cultured humanskin equivalent. *Archives of Dermatology*, 134, 293-300.

Falanga, V., Sabolinski, M.L. (1999). A bilayered living skin construct (APLIGRAF®) accelerates complete closure of hard-to-heal venous ulcers. *Wound repair and regeneration*, 7(4), 201-207.

Gekweekte huid (2008) verkregen op 2 December 2010, via <http://www.huidziekten.nl/woundcare/keuzetabel/teksgekweektehuid.htm>

Gunst, S. & Pigmans, V.G. (2009) *NHG Standaarden voor praktijkassistenten en –ondersteuner* (7^e druk). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

Jones, J.E., Nelson, E.A. (2010) Skin grafting for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. No.:CD001737. DOI: 10.1002/14651858.CD001737. pub3.

Jungen, I.J.D., Sesink, E.M. (2010) *De verpleegkundige in de AGZ, algemene verpleegkundige zorg*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

Keratinocyt (n.d.). Verkregen op 4 Oktober 2010, via <http://www.huidziekten.nl/folders/nederlands/huid.htm>

Kitslaar, P., Lemson, M., Scheurs, C., Bergs, H. (2007) *Klinische zorg rondom de vaatpatiënt*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

Luciana, P., Abbade, F., Lastória, S. (2005). Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. *International Journal of Dermatology*, 44, 449-446.
Treating the chronic wound: A practical approach to the care of non healing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol*, 58, 185-206.

Margaret, A., Fonder, B.S., Gerald, S., Lazarus, M.D., David, A., Cowan, M.D., Barbara, Aronson-Cook, Angela, R., Kohli, R.N., B.S.N., and Adam, J., Mamelak, M.D. (2008) Treating the chronic wound: A practical approach to the care of non healing wounds and wound care dressings, 58, 185-206.

Morree, J.J. (2009) *Dynamiek van het menselijk bindweefsel: Functie, beschadiging en herstel*. (5^e druk). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

Neuman, H.A.M., Tazelaar, D.J. (2005) *Leerboek Flebologie*. (1^e druk). Utrecht: Lemma BV.
Kitslaar, P. (2007) *Klinische zorg rondom de vaatpatiënt*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

Hof van, N., Balak, F.S.R., Apeldoorn, L., Nooijer de, H.J., Vleesch Dubios, V., Rijn-van kortenhof, N.M.M. (2010). *NHG-Standaard Ulcus Cruris Venosum*, 53 (6). 321-33.

Palfreyman, S.J., Nelson, E.A., Lochiel, R., Michaels J.A. (2006) Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD001103. DOI: 10.1002/14651858.CD001103.pub2.

Putte van de, J., Gryson, L., (2007) *Wondzorg in de praktijk*. België: Kluwer.

Sabolinski, M.L., Alvarez, O., Auletta, M., Mulder, G., Parenteau, N.L. (1996). Cultured skin as a 'smart material' for healing wounds: experience in venous ulcers. *Biomaterials*, 17(3), 311-320.

Schevchenko, R.V., James, S.L., James, S.E. (2010) A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. *Interface*, doi:10.1098/rsif.2009.0403

Sillevis Smitt, J.H., Everdingen van, J.J.E., Starink, M., Horst van der, H.E. (2009) *Dermatovenerologie voor de eerste lijn* (8^e druk). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

Trent J.T., Falabella, A., Eaglstein W.H., Kirsner R.S. (2004) Venous ulcers: pathophysiology and treatment options. *British Medical Journal*, 328, 358-1362.

Veves, A., Falanga, V., Armstrong, D., Michael, L., Sabolinski, M.L. (2001). Graftskin, a Human Skin Equivalent, Is Effective in the Management of Noninfected Neuropathic Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*, 24(2), 290-295.

Zaulyanov, L., Kirsner, R.S. (2007) A review of a bi-layered living cell treatment (Apligraf) in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *Clinical Interventions in Aging*, 2(1), 93-98.