

Samenvatting van de NIV-richtlijn Diabetische voet met focus op diabetische voetinfecties

Summary of the NIV-guideline Diabetic foot, with focus on diabetic foot infections

Mw. drs. I.M.G. Hageman¹, dr. E.J.G. Peters²

(TIJDSCHR INFECT 2018;13(6):201-5)

INLEIDING

Op initiatief van de Nederlandse Internisten Vereniging verscheen eind vorig jaar een multidisciplinaire richtlijn Diabetische voet, gebaseerd op systematische reviews.¹ Een diabetische voetulcus is een van de bekendste en invaliderende complicaties van diabetes mellitus. In 2015 bevonden zich in Nederland ongeveer 20.000 patiënten met een diabetische voetulcus. Bij 15% van deze patiënten leidde dit uiteindelijk tot een amputatie van (een deel van) het been.

Voor diabetische voetcomplicaties zijn verschillende oorzaken aan te wijzen.² Een ulcus treedt zelden op zonder dat neuropathie aanwezig is. Andere risicofactoren voor ulcera zijn perifeer vaatlijden en verhoogde biomechanische druk, bijvoorbeeld door vormverandering van de voet en slechtzittend schoeisel. Indien meerdere risicofactoren aanwezig zijn, neemt het risico op een voetcomplicatie sterk toe. Mensen die in het verleden een ulcus of amputatie hebben ondergaan, lopen het grootste risico op een volgend ulcus, infectie of amputatie. Het optreden van een infectie vormt hierbij vaak een kantelpunt. Door infectie treedt vaak oedeemvorming op, waardoor een compartimentsyndroom kan ontstaan in 1 of meerdere voetcompartimenten. Hierdoor kan de al gecompromitteerde arteriële vaatvoorziening acuut tekortschieten en treedt een vicieuze cirkel op waarin vaatlijden, infectie en necrose elkaar versterken. Indien niet snel

wordt ingegrepen, is een amputatie meestal niet te voorkomen. Adequate diagnostiek en behandeling van infecties is daarom belangrijk om het aantal amputaties te kunnen verminderen. In dit artikel wordt de Nederlandse richtlijn Diabetische voet samengevat, voor zover deze van toepassing is op diagnostiek en therapie van diabetische voetinfecties.

DIAGNOSTIEK

DIAGNOSE DIABETISCHE VOETINFECTIE

Bij elk consult dient te worden beoordeeld of infectie van het ulcus aanwezig is. De presentatie en het beloop van deze infecties worden vaak onderschat door de onderliggende en bijkomende pathologie (neuropathie, perifeer arterieel vaatlijden, hyperglykemie) en de bijzondere anatomie van de voet.^{3,4} Vooral een inschatting of en in welke mate perifeer arterieel vaatlijden aanwezig is, is belangrijk, omdat infecties bij gecompromitteerde bloedvoorziening vaak veel ernstiger verlopen. De diagnose voetinfectie is een klinische diagnose en moet derhalve worden gesteld op basis van klassieke tekenen van inflammatie als andere oorzaken van de inflammatie zijn uitgesloten.⁵⁻⁷ Secundaire tekenen van infectie zijn aanwezigheid van necrose, kwetsbaar, brokkelig of verkleurd granulatieweefsel, niet-purulent exsudaat, foetide geur of slechte wondgenezing bij een overigens goed behandeld ulcus.⁸ Enkel microbiologische parameters (zoals een positieve kweek) zijn onvoldoende, aangezien ulcera vaak geko-

¹arts in opleiding tot internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam Movement Sciences, Amsterdam, ²internist infectieziekten en acute geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam Movement Sciences, Amsterdam.

Correspondentie richten aan: dhr. dr. E.J.G. Peters, Amsterdam UMC, locatie VUmc, afdeling Interne Geneeskunde, Kamer ZH4A46, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 4444, e-mailadres: e.peters@vumc.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: diabetische voet, infecties, richtlijn, samenvatting.

Keywords: diabetic foot, guideline, infections, summary.

loniseerd zijn.^{5,7,9-11} De patiënt dient op 3 verschillende niveaus te worden beoordeeld.⁵

Tenzij sprake is van een oppervlakkig, niet-ischemisch ulcus met milde infectie dient de patiënt ten eerste als geheel te worden beoordeeld op aanwezigheid van tekenen van systemische inflammatie, zoals koorts, cognitieve functies, metabole toestand, nierfunctie, vochtstatus en gehalte C-reactief proteïne (CRP). Vaak zijn systemische tekenen echter niet aanwezig. In verschillende studies was bij meer dan 50% van de patiënten met een diepe voetinfectie geen koorts, verhoogde bezinkingssnelheid van erythrocyten (BSE) of CRP-stijging geconstateerd.⁶ Indien deze parameters wel zijn verhoogd, is meestal sprake van een ernstige infectie en een slechtere prognose.¹² Ten tweede dient de aangedane voet, dan wel het aangedane been te worden beoordeeld, met name op aanwezigheid van neuropathie, en arteriële of veneuze insufficiëntie. Ten derde dient het geïnfecteerde ulcus te worden beoordeeld op uitgebreidheid van de infectie middels een (chirurgisch) 'débridement' en dient een osteomyelitis te worden uitgesloten door middel van een 'probe-to-bone'-test (PTB-test).

ERNST VAN DE INFECTIE

De ernst van de infectie kan worden geclassificeerd met verschillende methoden. De classificaties van diabetische voet van de Infectious Diseases Society of America en de International Working Group on the Diabetic Foot zijn nagenoeg identiek; ze voorspellen de uitkomst van een infectie (ziekenhuisopname en amputatie) en kunnen worden gebruikt om de ernst van de infectie in te schatten.⁵⁻⁷ Een milde infectie is gedefinieerd als een infectie die niet dieper is dan het subcutane weefsel, zonder systemische verschijnselen, waarbij minstens 2 van de klassieke tekenen van infectie aanwezig zijn. Deze klassieke tekenen zijn erytheem van 0,5-2,0 cm rond de wond, zwelling, pijn, warmte of purulente afscheiding die niet verklaard kan worden door een andere mogelijke oorzaak zoals trauma, Charcot-artropathie of jicht. Een matig-ernstige infectie is een infectie met meer erytheem (>2,0 cm rond het ulcus) of waarbij dieper weefsel is aangedaan (bot, gewricht, abces). Een ernstige infectie is een voetinfectie met systemische verschijnselen, gedefinieerd door het systemisch-inflammatoir-responssyndroom.

VERWEKKER

Voor het identificeren van de pathogenen van de infectie bestaat een volgorde van voorkeur voor verschillende technieken. Bij een verdenking op osteomyelitis heeft een percutaan botbiopt de voorkeur. Indien dit niet mogelijk is, is een (peroperatief) chirurgisch verkregen weefselbiopt uit de wondbodem een optie. Pas als dit ook niet mogelijk is, is een

diepe uitstrijk van de wond een mogelijkheid en tot slot een oppervlakkige wondkweek.⁵⁻⁷

Een percutaan verkregen biopt is fundamenteel anders dan de andere methoden. Bij een percutaan botbiopt wordt door intacte gedesinfecteerde huid, niet door de wondbodem, een biopt genomen van het aangedane bot. Bij kweken van de wond en weke delen zullen vaak ook micro-organismen worden geïsoleerd die niet verantwoordelijk zijn voor de botinfectie (lage specificiteit), wat kan leiden tot verkeerde therapeutische keuzes. Deze conclusie wordt onderbouwd door een retrospectieve 'multicenter'-studie met 50 osteomyelitispatiënten. Hierin was de uitkomst van antibiotische therapie op geleide van kweekresultaten van een botbiopt significant beter dan antibiotische therapie op geleide van kweekresultaten van weke delen.¹³ Overigens zijn complicaties van percutane botbiopten zeldzaam.¹³⁻¹⁵

DIAGNOSE OSTEOMYELITIS

In de dagelijkse praktijk is osteomyelitis een lastig te stellen diagnose bij een patiënt met diabetes mellitus en een voetulcus. Het stellen van de diagnose wordt bemoeilijkt door het ontbreken van een referentiestandaard. Als een osteomyelitis echter wordt gemist, dan kan dit leiden tot gestoorde wondgenezing en progressieve botdestructie met een amputatie of zelfs overlijden als uiteindelijk gevolg. Bijna 70% van alle diabetespatiënten die worden opgenomen in het ziekenhuis wegens een voetinfectie heeft osteomyelitis. De incidentie van osteomyelitis hangt daarentegen sterk af van de context waarbinnen onderzoek hiernaar plaatsvindt (bijvoorbeeld eerste lijn versus expertisecentrum) en de gebruikte definities of diagnostische testen.^{16,17} De diagnose osteomyelitis moet in ieder geval worden overwogen bij alle chronische ulcera of ulcera dieper dan de huid met tekenen van infectie. Conform de richtlijn van de National Institute for Health and Care Excellence is de sensitiviteit belangrijker dan de specificiteit van een diagnostische test. Dat wil zeggen dat het identificeren van patiënten met (mogelijke) osteomyelitis belangrijker is het correct uitsluiten dat mensen geen osteomyelitis hebben.⁷

Bij elk geïnfecteerd voetulcus is de eerste stap het inschatten van de diepte van het ulcus en het bepalen van inflammatieparameters (BSE en CRP) in het bloed. Bij ulcera dieper dan de huid wordt de PTB-test uitgevoerd. Hierbij wordt de bodem van een ulcus onderzocht met een steriele, stompe metalen sonde om te voelen of er blootliggend beenmerg is. De uitslag is positief als in de bodem een harde, ruwe, korrelige structuur kan worden gepalpeerd.¹⁸ In 5 studies was de specificiteit van deze test relatief hoog (78-92%), maar de sensitiviteit was aanzienlijk heterogener (38-98%), afhanke-

TABEL 1. Aanwijzingen voor osteomyelitis op een röntgenfoto en op een MRI-scan.

Röntgenfoto	MRI-scan
<ul style="list-style-type: none"> • Periostale reactie of elevatie • Verlies van cortex • Focaal verlies van trabeculair patroon • Radiolucentie van het beenmerg • Vorming van nieuw bot • Sclerosering van bot met of zonder erosie • Een sequester^a • Involucrum^b • Een cloaca^c 	<p>Typische afwijkingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lage focale signaalintensiteit op T1-gewogen beelden • Hoog focaal signaal op T2-gewogen beelden • Verhoogd signaal op 'short tau inversion recovery'-sequentie in het beenmerg <p>Minder specifieke aanwijzingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corticale disruptie • Zichtbaarheid van een naast het bot liggend ulcus • Wekedelenmassa • Wekedeleninflammatie • Oedeem sinusvorming
<p>^a=gedevitaliseerd, radiodens bot dat los ligt van omliggend bot, ^b=nieuwe botgroei vanuit het periost buiten de bestaande botstructuur tussen bot en het geëleveerde periost, ^c=opening in een involucrum of in de cortex waardoor een sequester of granulatieweefsel naar buiten kan komen.</p>	

lijk van de incidentie van osteomyelitis binnen de gekozen populatie.⁷ Een positieve PTB-test is een voorspeller voor een slechtere uitkomst: in het Eurodiale-cohort hadden patiënten met een positieve PTB-test een bijna 7 keer hoger risico op amputatie.¹⁹

Naast de PTB-test en laboratoriumonderzoek moet ook een röntgenfoto van de voet worden verricht. Aanwijzingen voor osteomyelitis zijn weergegeven in *Tabel 1*. De veranderingen in het bot gaan vaak gepaard met zwelling in de weke delen.¹⁹ De afwijkingen op de röntgenfoto kunnen pas 2-3 weken na ontstaan van de osteomyelitis zichtbaar worden. Zowel een PTB-test als een röntgenfoto hebben echter een lage negatief voorspellende waarde voor osteomyelitis, waardoor het moeilijk is om osteomyelitis uit te sluiten. Hoewel goed onderzoek ontbreekt, zal de negatief voorspellende waarde van de combinatie van een PTB-test en een röntgenfoto waarschijnlijk hoger liggen.

Een MRI-scan kan achterwege worden gelaten indien de klinische verdenking van een osteomyelitis wordt bevestigd door een positieve PTB-test en een röntgenfoto die typische veranderingen laat zien die passen bij osteomyelitis. Indien beide echter negatief zijn, ondanks een sterke klinische verdenking, dan zal bij voorkeur een MRI-scan worden verricht. Dit heeft een betere sensitiviteit en specificiteit dan een röntgenfoto. Typische en minder specifieke afwijkingen passend bij osteomyelitis op een MRI zijn eveneens weergegeven in *Tabel 1*.²¹⁻²⁵ Een alternatief voor patiënten die wegens claustrofobie of een andere reden geen MRI-scan kunnen ondergaan is ^{99m}Tc-HMPAO-gelabelde scintigrafie (sensitiviteit 86-91% en specificiteit 56-95%). De meerwaarde van een PET/CT-scan is nog onvoldoende onder-

bouwd als primaire diagnostische test bij het vaststellen van osteomyelitis.⁷

BEHANDELING

De behandeling van een voetulcus berust op 7 pijlers:

1. Gestandaardiseerd onderzoek
2. Het verbeteren van metabole regulatie, behandeling van comorbiditeit en indien noodzakelijk het optimaliseren van de voedingstoestand
3. Behandeling van perifeer arterieel vaatlijden
4. Bescherming van het ulcus tegen biomechanische overbelasting
5. Behandeling van de infectie
6. Wondzorg en andere maatregelen ter bevordering van wondgenezing
7. Goede organisatie van de multidisciplinaire zorg

De behandeling focust vaak op pijler 3-6, hieronder wordt verder ingegaan op pijler 5. Overigens moet bij iedere patiënt met diabetes mellitus en een (neuro-)ischemisch voetulcus het cardiovasculaire risico worden verlaagd. Dit omvat leefstijladviezen: niet roken, voldoende bewegen, goede voeding, optimaal gewicht en matig gebruik van alcohol, statines en/of antihypertensiva. Ook wordt gestart met een trombocytenuitremmer (clopidogrel als eerste of acetylsalicylzuur als tweede keus), tenzij er zwaarwegende argumenten zijn om hiervan af te zien. Er is weinig bewijs dat adjuvante therapieën bijdragen aan genezing van wondinfecties. Denk hierbij aan negatieve-druktherapie, hyperbare zuurstoftherapie of 'granulocyte-colony stimulating factor'. Ook is er geen bewijs dat wondbehandelingen met antiseptica, speciale antimicrobiële gels of bijvoorbeeld zilver- of honingbevattend verband bijdragen aan de preventie of genezing van diabetische voetinfecties.²⁶

CHIRURGISCHE BEHANDELING

Overweeg een consult van een chirurg indien sprake is van een matig-ernstige of ernstige diabetische voetinfectie. Verricht chirurgische interventie bij diepe abscessen, compartimentsyndroom en necrotiserende wekedeleninfecties. Overweeg chirurgische interventie bij osteomyelitis indien dit gepaard gaat met ernstige wekedeleninfectie, ernstige wekedelenletsel, progressieve botschade (ondanks schijnbaar adequate antibiotische therapie), of bij uitstekend bot door een ulcusbodem. Vroege chirurgie bij patiënten met wekedeleninfecties gaat mogelijk gepaard met minder amputaties.²⁷⁻²⁹ Uit een Spaanse gerandomiseerde, gecontroleerde trial bleek echter dat behandeling van voorvoetosteomyelitis met chirurgie of alleen antibiotica dezelfde kans op genezing biedt.³⁰

ANTIBIOTISCHE BEHANDELING

Klinisch geïnfecteerde diabetische voetulcera moeten worden behandeld met antibiotica. De keuze voor een antibioticum dient bij voorkeur te worden gebaseerd op kweekresultaten van een weefselbiopt en niet op kweekresultaten van een wonduitstrijk.²⁷ Verder moet het worden gebaseerd op bewezen of waarschijnlijke verwekker, de antibiotische gevoeligheid van de verwekker, eerdere behandeling, lokale prevalentie- en resistentiepatronen van bacteriën, en de ernst van de infectie. Bewijs van effectiviteit van het antibioticum bij diabetische infectie en de kosten van het middel spelen eveneens een rol.

Bij een matig-ernstige of ernstige infectie dient in eerste instantie parenterale behandeling te worden overwogen. Dit wordt gevolgd door orale therapie indien de infectie reageert op de behandeling en de verwekker bekend is. In het geval van een milde of matig-ernstige infectie is antibiotische behandeling gedurende 1-2 weken voldoende. Osteomyelitis dient 6 weken met antibiotica te worden behandeld indien er geen chirurgie wordt toegepast en 1-2 weken als al het geïnfecteerde bot is verwijderd. Uit een Franse studie bleek dat een antibiotische behandeling van 12 weken niet effectiever was dan een behandeling van 6 weken.³¹ Zowel bij wekedeleninfecties als bij osteomyelitis zijn geen duidelijke verschillen in effectiviteit gevonden tussen breed spectrum-antibiotica, behoudens dat tigecycline in vergelijking met ertapenem gepaard ging met meer bijwerkingen.²⁸ Osteomyelitis bij een niet-zieke patiënt vormt mogelijk een uitzondering. Hierbij kan initieel gekozen worden voor een oraal middel met hoge biologische beschikbaarheid. Goede studies hierover ontbreken echter vooralsnog.

Diabetische voetinfecties lijken het vaakst veroorzaakt te worden door *Staphylococcus aureus* en β -hemolytische strep-

tokokken. Verder kan bij matig ernstige en ernstige infecties de rol van gramnegatieve en anaerobe verwekkers niet altijd veilig worden uitgesloten. De keuze voor een antibioticum blijft dan ook een zaak van 'expert opinion'. In de Nederlandse situatie wordt een combinatie van clindamycine en ciprofloxacine veel gebruikt. Deze empirische therapie lijkt echter niet altijd goede dekking te geven bij *S. aureus* en streptokokken. Zo werd in een Nederlandse populatie bij ongeveer 20% van de verwekkers van diabetische voetinfecties resistentie beschreven voor de combinatietherapie.³² De lage incidentie van MRSA in Nederland lijkt het gebruik van β -lactam-antibiotica zoals flucloxacilline te kunnen rechtvaardigen. Bij ernstigere infecties is ook dekking nodig voor gramnegatieve staven (en bij ischemie wellicht ook anaerobe flora), zoals bijvoorbeeld met amoxicilline/clavulaanzuur of met de combinatie flucloxacilline/ceftazidim (eventueel aangevuld met anaerobe dekking). Opvallend genoeg bleek dat empirische dekking waarbij *Pseudomonas aeruginosa* wordt meebehandeld geen betere uitkomst geeft dan een antibiotica regime waarbij *P. aeruginosa* niet wordt meebehandeld.²⁷ Wellicht is het daarom beter om behandeling van *P. aeruginosa* voor te behouden aan mensen met een hoge verdenking op deze verwekker.

Het initiatief voor de richtlijn Diabetische voet is afkomstig van de Nederlandse Internisten Vereniging. De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers uit diverse beroepsgroepen: internisten, huisartsen, wondverpleegkundigen, podotherapeuten, vaatchirurgen, orthopedisch chirurgen, dermatologen, gipsverbandmeesters, orthopedisch schoenmakers, revalidatieartsen en patiënten.

REFERENTIES

1. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Diabetische voet. Te raadplegen op: https://richtlijnen database.nl/richtlijn/diabetische_voet/startpagina_diabetische_voet.html.
2. Lavery LA, Peters EJ, Williams JR, et al. Reevaluating the way we classify the diabetic foot: restructuring the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the diabetic foot. *Diabetes Care* 2008;31:154-6.
3. Edelson GW, Armstrong DG, Lavery LA, et al. The acutely infected diabetic foot is not adequately evaluated in an inpatient setting. *Arch Intern Med* 1996;156:2373-8.
4. Eneroth M, Apelqvist J, Stenström A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot Ankle Int* 1997;18:716-22.
5. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:132-73.
6. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:45-74.

7. NICE Guideline. Diabetic foot problems: prevention and management. Te raadplegen op: <https://www.nice.org.uk/guidance/hg19>.
 8. Cutting KF, White R. Defined and refined: criteria for identifying wound infection revisited. *Br J Community Nurs* 2004;9:S6-15.
 9. Kallstrom G. Are quantitative bacterial wound cultures useful? *J Clin Microbiol* 2014;52:2753-6.
 10. Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA. Clinical signs of infection in diabetic foot ulcers with high microbial load. *Biol Res Nurs* 2009;11:119-28.
 11. Gottrup F, Apelqvist J, Bjarnsholt T, et al. EWMA document: Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care* 2013;22:S1-89.
 12. Wukich DK, Hobizal KB, Raspovic KM, et al. SIRS is valid in discriminating between severe and moderate diabetic foot infections. *Diabetes Care* 2013;36:3706-11.
 13. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis* 2006;42:57-62.
 14. Senneville E, Lombart A, Beltrand E, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2008;31:637-42.
 15. Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, et al. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Surg* 2011;9:214-6.
 16. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab* 2008;34:87-95.
 17. Aslangul E, M'Bemba J, Caillat-Vigneron N, et al. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients without signs of soft tissue infection by coupling Hybrid 67Ga SPECT/CT with bedside percutaneous bone puncture. *Diabetes Care* 2013;36:2203-10.
 18. Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, et al. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? *Diabetes Care* 2007;30:270-4.
 19. Pickwell K, Siersma V, Kars M, et al. Predictors of lower-extremity amputation in patients with an infected diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 2015;38:852-7.
 20. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium 111 oxyquinoline. *JAMA* 1991;266:1246-51.
 21. Enderle MD, Coerper S, Schweizer HP, et al. Correlation of imaging techniques to histopathology in patients with diabetic foot syndrome and clinical suspicion of chronic osteomyelitis. The role of high-resolution ultrasound. *Diabetes Care* 1999;22:294-9.
 22. Weinstein D, Wang A, Chambers R, et al. Evaluation of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections. *Foot Ankle* 1993;14:18-22.
 23. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, et al. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. *Diabet Med* 2006;23:649-53.
 24. Ledermann HP, Schweitzer ME, Morrison WB. Nonenhancing tissue on MR imaging of pedal infection: characterization of necrotic tissue and associated limitations for diagnosis of osteomyelitis and abscess. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:215-22.
 25. Karchevsky M, Schweitzer ME, Morrison WB, et al. MRI findings of septic arthritis and associated osteomyelitis in adults. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:119-22.
 26. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:154-68.
 27. Peters EJ, Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:145-53.
 28. Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, et al. Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? *Clin Infect Dis* 1996;23:286-91.
 29. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, et al. The role of early surgical debridement and revascularization in patients with diabetes and deep foot space abscess: retrospective review of 106 patients with diabetes. *J Foot Ankle Surg* 2006;45:220-6.
 30. Lázaro-Martinez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care* 2014;37:789-95.
 31. Tone A, Nguyen S, Devemy F, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care* 2015;38:302-7.
 32. De Vries MG, Ekkelenkamp MB, Peters EJ. Are clindamycin and ciprofloxacin appropriate for the empirical treatment of diabetic foot infections? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:453-6.
- ONTVANGEN 5 SEPTEMBER 2018, GEACCEPTTEERD 10 OKTOBER 2018.

ALLE GEPUBLICEERDE ARTIKELEN KUNT U VINDEN OP ONZE WEBSITE:

WWW.ARIEZ.NL

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.