Samenvatting

Diabetes mellitus is een chronische metabolische ziekte die miljoenen mensen wereldwijd treft. Diabetes legt een grote last op de gezondheidszorg, de samenleving en de patiënten, en kan leiden tot veel andere gezondheidscomplicaties. Een veelvoorkomende complicatie is perifere neuropathie, i.e. beschadiging van perifere zenuwen, wat kan resulteren in het verlies van beschermend gevoel in de voet, standsafwijkingen van de voet en een kwetsbare huid. Deze factoren verhogen het risico op het ontwikkelen van een diabetes-gerelateerd voetulcus. Tot 34% van de mensen met diabetes ontwikkelt ergens in hun leven een voetulcus, wat ernstige gevolgen kan hebben. Ongeveer de helft van deze voetulcera raakt geïnfecteerd, wat leidt tot een verhoogd risico op ziekenhuisopnames en amputaties. Bovendien leidt een voetulcus tot een hogere mortaliteit, verminderde kwaliteit van leven en hogere zorgkosten. Tot 40% van alle mensen ontwikkelt na genezing van een voetulcus binnen een jaar opnieuw een ulcus, wat leidt tot een continue belasting voor patiënten zelf en de gezondheidszorg. Preventie van voetulcera is daarom essentieel om deze last te verminderen.

Om het risico op het ontwikkelen van een diabetes-gerelateerd voetulcus te verkleinen zijn er aanbevelingen vanuit internationale richtlijnen voor interventies in de klinische praktijk. Sommige van deze aanbevelingen zijn gericht op het verbeteren van biomechanische factoren, zoals het voorschrijven van op maat gemaakt schoeisel waarmee de mechanische belasting op de voet wordt verminderd door een betere drukverdeling onder de voet. Andere aanbevelingen zijn gericht op het verbeteren van het gedrag van patiënten, zoals het stimuleren van het consequent dragen van op maat gemaakt schoeisel, het stimuleren van het consequent uitvoeren van zelfzorg – inclusief de mogelijkheid om de huidtemperatuur van de voet zelf te monitoren – en het bieden van gestructureerde educatie om patiënten te informeren en te motiveren om therapietrouw te verbeteren. Bij voorkeur worden deze aanbevelingen gecombineerd, en op een geïntegreerde en gepersonaliseerde manier aangeboden. Er ontbreekt echter wetenschappelijk bewijs voor deze geïntegreerde multimodale aanpak. Het doel van dit proefschrift is daarom om het effect van deze geïntegreerde behandeling te onderzoeken, zoals beschreven in **hoofdstuk 1**.

In **hoofdstuk 2** introduceerden we het studieprotocol van de DIAbetic Foot ASSISTive Devices Trial (DIASSIST). We ontwierpen een interventie die meerdere biomechanische en gedragsaanbevelingen combineerde in een geïntegreerde gepersonaliseerde multimodale interventie, met als doel het risico op terugkerende voetulcera bij mensen met diabetes te verkleinen. Het doel van de DIASSIST studie was het onderzoeken van de effectiviteit van deze multimodale interventie vanuit een klinisch, patiënt-gerelateerd en gezondheids-economisch perspectief. In deze multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT), werden 126 deelnemers gedurende 12 maanden gevolgd. Alle deelnemers waren

gediagnostiseerd met diabetes type 1 of 2 en perifere neuropathie, hadden een recent genezen plantaire voetulcus of amputatie van (een deel van) de voet, en waren in het bezit van op maat gemaakt schoeisel. Deelnemers werden gerandomiseerd naar ofwel de controlegroep, die bestond uit reguliere zorg, of de interventiegroep, die bestond uit reguliere zorg uitgebreid met de multimodale interventie. Deze multimodale interventie bestond uit het druk-optimaliseren van op maat gemaakt schoeisel, het aanbieden van druk-geoptimaliseerd op maat gemaakt schoeisel dat speciaal is ontworpen voor gebruik binnenshuis, i.e. een huisschoen, het dagelijks monitoren van de huidtemperatuur van de voet, en gestructureerde educatie inclusief motiverende gespreksvoering en gepersonaliseerde feedback. De RCT had drie primaire uitkomsten: ulcus recidive, therapietrouw aan het dragen van op maat gemaakt schoeisel en kostenutiliteit. In dit proefschrift zijn de uitkomsten ulcus recidive en therapietrouw aan het dragen van op maat gemaakt schoeisel onderzocht.

De multimodale interventie was ontworpen als een combinatie van biomechanische en gedragsmatige aanbevelingen om klinische uitkomsten te verbeteren. Dit proefschrift volgt deze structuur, waarbij de hoofdstukken zijn verdeeld in drie delen: schoenbiomechanica, patiëntgedrag en klinische effectiviteit.

Deel I: Schoenbiomechanica

In **hoofdstuk 3** onderzochten we de multidimensionaliteit van plantaire drukmetingen. Deze metingen worden gebruikt om schoeisel te evalueren op drukontlastende effectiviteit, door de druk onder de voet tijdens het lopen te meten. Zo kan een hoge piekdruk op de plantaire zijde van de voet worden vastgesteld en, indien nodig, de schoen worden aangepast. Hoewel de gegevens van deze plantaire drukmetingen multidimensionaal zijn, worden ze vaak geanalyseerd met behulp van een geaggregeerde – of scalaire – parameter, namelijk de maximale plantaire piekdruk. Door multidimensionale data te aggregeren tot een scalaire parameter, gaat informatie over locatie en timing van hoge piekdruk verloren. In dit hoofdstuk onderzochten we of het gebruik van verschillende piekdrukparameters, inclusief spatiële en temporele parameters, de evaluatie van de drukontlastende effectiviteit zou veranderen. Zes drukparameters, inclusief maximale plantaire piekdruk, werden berekend op basis van data uit plantaire drukmetingen. We vonden lage associaties tussen deze parameters, wat aangeeft dat elke parameter andere informatie bevat die mogelijk waardevol is voor de evaluatie van schoeisel. Bovendien toonde de intra-subject analyse aan dat, bij het vergelijken van twee paar schoenen van dezelfde deelnemer, de conclusie over welk paar de beste drukontlasting had afhankelijk was van de gekozen parameter. Alle zes parameters bevatten dus mogelijk waardevolle informatie voor de beoordeling van drukontlastende effectiviteit en daarom werd ervoor gekozen alle zes parameters in de volgende biomechanische hoofdstukken van dit proefschrift te gebruiken.

Daarnaast is de aanbeveling om in toekomstige studies naar preventie van diabetes-gerelateerde voetulcera de klinische waarde van deze piekdrukparameters te onderzoeken.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we de biomechanische effectiviteit van de DIASSIST-optimalisatiemethode om de plantaire drukverdeling van op maat gemaakt schoeisel te verbeteren. Deze optimalisatiemethode volgde een algoritme met vier stappen: Meten -Beoordelen - Aanpassen - Herhalen. Tijdens deze stappen werden alle schoenen gemeten door middel van plantaire drukmetingen en uitgebreid geëvalueerd, beoordeeld op ontwerp en dit werd vergeleken met het meest recente wetenschappelijke bewijs, en waar nodig aangepast op basis van wetenschappelijk bewijs en klinische expertise. Deze drukdata-gestuurde, wetenschappelijk onderbouwde en gepersonaliseerde aanpak werd gebruikt om schoenen van deelnemers in de interventiegroep te optimaliseren, waarbij verder werd geoptimaliseerd dan in de huidige klinische praktijk en richtlijnen wordt gedaan. We vergeleken de schoenen van deelnemers die gerandomiseerd waren naar de reguliere zorg met de schoenen van deelnemers in de interventiegroep, die waren geoptimaliseerd volgens de DIASSIST-optimalisatiemethode. De schoenen van deelnemers in de interventiegroep hadden een significant betere drukverdeling dan de schoenen van deelnemers in de controlegroep. Bijna alle piekdrukparameters waren significant verbeterd, en zelfs schoenen die al de aanbevelingen van internationale richtlijnen volgden werden verbeterd. De implementatie van deze drukdata-gestuurde en wetenschappelijk onderbouwde aanpak in de klinische praktijk wordt daarom aanbevolen. Secundair vonden we dat de meest uitgevoerde aanpassing het toevoegen of aanpassen van een trans-metatarsale voorvoetsteun in de inlegzool van de schoen was. Omdat dit element de plantaire druk op de voorvoet significant verminderd, wordt het aanbevolen om altijd een trans-metatarsale voorvoetsteun in op maat gemaakt schoeisel voor mensen met diabetes met een hoog risico op voetulcera toe te voegen, tenzij er een contra-indicatie is.

In **hoofdstuk 5** onderzochten we de biomechanische veiligheid van de op maat gemaakte huisschoen, die als onderdeel van de multimodale interventie werd aangeboden. De huisschoen dient als alternatief, of zelfs vervanging, voor het reguliere op maat gemaakte schoeisel van de deelnemers, om binnen in huis te dragen. Daarom moet deze huisschoen even veilig zijn in het beschermen van de voet tegen hoge mechanische belastingen als de reguliere schoen. Een vergelijking op drukverdeling en biomechanisch functioneren werd uitgevoerd om beide typen schoenen van elke deelnemer te vergelijken. Omdat de drukontlastende effectiviteit van schoenen afhangt van het ontwerp, werd ook het schoenontwerp meegenomen in de vergelijking. Het ontwerp van de huisschoen zou volgens protocol dezelfde drukontlastende ontwerpelementen moeten gebruiken, maar worden gemaakt met lichtere materialen en een eenvoudiger aan- en uittreksysteem om zo het gebruik van op maat gemaakt schoeisel in huis te stimuleren. We vonden significante verschillen in het schoenontwerp tussen beide typen schoenen. Deze verschillen zaten met

name in de schoenelementen, zoals de buitenzool en de schacht van de schoen, terwijl de elementen in de inlegzool relatief vergelijkbaar waren. Verrassend genoeg leidde dit verschil in ontwerp niet tot statistische verschillen in de biomechanische uitkomsten. Er werden geen significante verschillen gevonden voor drukverdeling en biomechanische functie. Ondanks ontwerpverschillen is de huisschoen dus een biomechanisch veilig alternatief voor regulier op maat gemaakt schoeisel, om in huis te dragen. Dit ondersteunt de aanbeveling van eerder onderzoek om deze huisschoen in de klinische praktijk te implementeren.

Deel II: Patiëntgedrag

In **hoofdstuk 6** onderzochten we de korte termijneffecten van de multimodale interventie op therapietrouw aan het dragen van op maat gemaakt schoeisel. In de eerste drie maanden van de interventie werd gestructureerde educatie gegeven, de op maat gemaakte huisschoen afgeleverd, en vond de eerste sessie motiverende gespreksvoering met persoonlijke feedback plaats. De directe effecten van de multimodale interventie na deze drie maanden, evenals de effecten van de afzonderlijke modaliteiten, werden onderzocht. Therapietrouw aan het dragen van schoenen werd in dit hoofdstuk gedefinieerd als dagelijkse draagtijd in uren per dag, en objectief gemeten door middel van een temperatuursensor in de inlegzool van de schoen. We vonden geen significante verbetering in de draagtijd op drie maanden na de start van de multimodale interventie in vergelijking met voor de start van de multimodale interventie. Wel vonden we een mogelijk klinisch relevante verbetering van 1,5 uur per dag aan draagtijd bij de groep die de studie begon met lage therapietrouw aan het dragen van de schoenen. Er was een direct effect te zien na afleveren van de huisschoen, met een statistisch significante verbetering van 2 uur per dag. Daarnaast zagen we een verbetering van 1 uur per dag direct na het starten van de interventie, waarbij gestructureerde educatie werd gegeven, in de groep die het onderzoek startte met lage therapietrouw. Dit verschil was niet significant maar beschouwen we wel als klinisch relevant. De sessie motiverende gespreksvoering verbeterde de draagtijd niet. Bij het interpreteren van de resultaten van de afzonderlijke modaliteiten moet rekening worden gehouden met de interactie tussen de modaliteiten, aangezien deze multimodaal werden aangeboden en daarmee met elkaar interageren. Desalniettemin wordt de invoering van de huisschoen in de klinische praktijk sterk aanbevolen. Bovendien wordt aanbevolen om gestructureerde educatie ook te overwegen voor implementatie, aangezien dit een korte en goedkope methode bleek te zijn om klinisch relevante verbeteringen te bereiken.

In **hoofdstuk 7** onderzochten we de primaire patiënt-gerelateerde uitkomst van de DIASSIST RCT: therapietrouw aan het dragen van op maat gemaakte schoenen. Therapietrouw werd vergeleken tussen de controlegroep, i.e. reguliere zorg, en de interventiegroep, i.e. de multimodale interventie, als het percentage stappen dat werd gezet terwijl de

schoenen werden gedragen, op 6 en 12 maanden follow-up. Secundair werd de draagtijd over het hele jaar vergeleken tussen beide groepen en verschillen in draagtijd voor en na studiebezoeken en interventie-gerelateerde handelingen werden onderzocht. Het percentage therapietrouw was significant hoger in de interventiegroep vergeleken met de reguliere zorg. Dit was zowel in het geheel, als voor de specifieke meetmomenten op 6 (75% vs. 56%) en 12 (58% vs. 49%) maanden. We zagen dezelfde resultaten wanneer draagtijd als uitkomstmaat werd gebruikt. Het grootste verschil werd gevonden op zes maanden, met een absoluut verschil van 19% en 2,4 uur per dag tussen beide groepen, wat een relatieve verbetering van 34% is in de interventiegroep ten opzichte van de reguliere zorg. De grootste toename in draagtijd werd gezien tussen drie en zes maanden follow-up, wat kan worden verklaard door de opzet van de interventie en de timing van het uitvoeren van specifieke therapietrouw-verbeterende interventies. Met name het leveren van de op maat gemaakte huisschoenen had een significant effect en deze werd gemiddeld geleverd rond het studiebezoek op drie maanden. Samenvattend verbeterde de geïntegreerde gepersonaliseerde multimodale interventie de therapietrouw aan het dragen van op maat gemaakt schoeisel significant en wordt daarom aanbevolen voor de klinische praktijk.

Deel III: Klinische effectiviteit

In **hoofdstuk 8** onderzochten we het primaire klinische resultaat van de DIASSIST RCT: ulcus recidive gedurende 12 maanden. We vonden een significant lagere incidentie recidive ulcera in de interventiegroep (32,3%) in vergelijking met de reguliere zorg, (53,1%) met een relatieve risicoreductie van ~39%. Het verschil tussen beide groepen was ook significant over de tijd in een ulcus survival analyse en in ulcusvrije dagen. Aanvullende per-protocol analyses toonden aan dat de incidentie van terugkerende voetulcera verder verminderd kan worden wanneer deelnemers therapietrouw zijn aan de multimodale interventie. Wanneer schoenen werden gedragen zoals aanbevolen en deelnemers zich hielden aan het verminderen van gewichtsdragende activiteiten wanneer een temperatuursverschil tussen beide voeten boven de drempelwaarde werd vastgesteld, werd de incidentie recidive ulcera teruggebracht tot 10%. Dit toont aan dat therapietrouw een belangrijke factor is bij verdere vermindering van ulcus recidive, hoewel we erkennen dat deze per-protocol analyse gebaseerd is op relatief kleine groep deelnemers. Samenvattend verminderde de geïntegreerde gepersonaliseerde multimodale interventie de incidentie van ulcus recidive significant in vergelijking met de reguliere zorg en daarmee is de interventie klinisch effectief. Daarom wordt het implementeren van deze geïntegreerde gepersonaliseerde multimodale interventie in de klinische praktijk aanbevolen.

In **hoofdstuk 9** worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift, methodologische overwegingen, klinische implicaties en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek

bediscussieerd. We concluderen hier dat een geïntegreerde gepersonaliseerde multimodale interventie zoals onderzocht in dit proefschrift de biomechanische, gedragsmatige en klinische uitkomsten verbetert voor mensen met diabetes met een hoog risico op voetulcera.