



✍ Michel H.E. Hermans

Hermans Medical Consulting, Hoorn

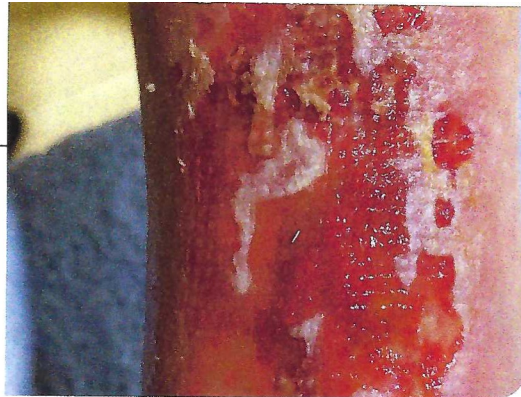
hci@hermans-hci.com

Nederlands Tijdschrift voor Wondzorg. Sept 2024, nr. 9



Ulcera zijn geen wonden:
**terug naar de oude
nomenclatuur***

• Een verkorte versie van dit artikel verscheen eerder in Wounds (2010)



» Introductie

De traditionele definitie van een (huid) wond/trauma in veel Nederlandse en buitenlandse (ook niet-medische) encyclopedieën en woordenboeken omvat omschrijvingen als 'een breuk in de continuïteit van lichaamsweefsel als gevolg van geweld', waarbij geweld wordt opgevat als een actie van een externe agent¹⁻⁵. Dezelfde bronnen vermelden een geleidelijk optreden en/of chronische aard, alsook een interne oorzakelijke factor bij hun definities van een (huid) ulcus¹⁻⁵.

In de medische gemeenschap worden tegenwoordig echter vrijwel alle huidlaesies wonden (wounds) genoemd, waarbij die terminologie gevolgd wordt door een bijvoeglijk naamwoord dat het type verder definieert (chronisch, diabetisch, veneus, druk, carcinomateus, chirurgisch, traumatisch, enz.). Dit is een indicatie van het feit dat, over het algemeen, de term 'wond' niet meer gebruikt wordt in relatie tot het oorzakelijke mechanisme dat de laesie heeft veroorzaakt (een wond met een externe oorzaak versus interne oorzaken bij een ulcus), evenmin als in relatie tot andere fysiologische aspecten. Volgens deze nieuwe 'richtlijnen' is het de leeftijd van een wond ('ouder dan drie weken') of een afwezige genezings-tendens ('het lichaam slaagt er niet in een orde-lijk en tijdig genezingsproces te volgen dat leidt tot anatomische en functionele integriteit'⁶⁻⁸) die leidt tot de chroniciteit van een laesie, die dan een chronische wond wordt genoemd⁹.

Beide definities van chroniciteit zijn onvoldoende om het verschil tussen een ulcus en een wond/trauma te beschrijven¹⁰. Als voorbeeld kan een grote derdegraadsbrandwond dienen: deze geneest niet of nauwelijks zonder chirurgisch ingrijpen (excisie en transplantatie¹¹) en zal altijd leiden tot littekenvorming, die veelal zo ernstig is dat noch anatomische, noch functionele integriteit worden bereikt. Toch heeft dit soort laesies niet de kenmerken van ulceratie en chroniciteit zoals verderop in dit artikel worden beschreven.

Als de oorspronkelijke definities worden gebruikt, blijkt dat we bij een dergelijk laesie inderdaad niet te maken met een chronische laesie (ulcus), maar met de late gevolgen van een trauma/verwonding. Wanneer het onderscheid tussen wond/trauma en ulcus (chronische laesie) gemaakt wordt op basis van de etiologie (externe versus interne oorzaak) worden ook de waargenomen verschillen tussen de twee categorieën laesies met betrekking tot uiterlijk, demografie, anatomische locaties, fysiologie en pathologie, alsook de vereiste en mogelijke medische interventies en (gewenste) uitkomsten een stuk logischer en duidelijker. In de ogen van de auteur is de term 'chronisch ulcus' dan ook een pleonasme. Voor de doeleinden van dit artikel zal een chronische laesie ook een 'ulcus' worden genoemd, terwijl de term 'wond' verwijst naar trauma.

Onder deze definities zijn (huid)wonden dus laesies die het gevolg zijn van, bijvoorbeeld, een chirurgisch ingreep, een ongeval met fracturen, een stomp- of scherp buiktrauma, maar ook verbrandingen en chemische traumata¹². Een, als voorbeeld, ulcus cruris daarentegen is het gevolg van veneuze stasis, wat leidt tot fysiologische en anatomische veranderingen: de huidlaesies zijn secundair aan deze inwendige veranderingen¹³. Ook voor diabetische voetulcera¹⁴ en decubitus¹⁵ ligt de oorzaak bij onderliggende pathologie¹⁶. In dezelfde lijn is een stralingslaesie, in tegenstelling tot een thermisch letsel, niet echt een brandwond en dus geen wond/trauma maar een ulcus: ioniserende straling veroorzaakt primaire schade aan de vasculaire structuren¹⁷, hetgeen resulteert in secundaire weefselschade, waaronder huidafbraak, en een ulcus. Er is inderdaad sprake van een onderliggende etiologie.

Als altijd zijn er echter ook uitzonderingen op definities: dermatosen als epidermolysis bullosa en pemphigus vulgaris zijn auto-immuunziekten »

Genezing is een complex proces dat vier hoofdfasen doorloopt: **hemostase, ontsteking, proliferatie en remodellering**

» en hebben dus een 'interne' achtergrond¹⁸. Necrotiserende 'soft tissue infections' zoals necrotiserende fasciitis en purpura fulminans^{19,20} ontstaan vanuit een infectie en hebben dus ook een onderliggende, interne oorzaak, maar de infecterende agentia komen veelal van buiten. De fysiologie van dit soort ziektebeelden is ook anders dan die van ulcera, hoewel auto-immuunziekten wel altijd chronisch van aard zijn. De behandeling van deze ziekten - en bijvoorbeeld ook van het Stevens-Johnson syndroom²¹ - vindt veelal plaats in een afdeling die bij uitstek gericht is op de behandeling van grote wonden/traumata, namelijk het brandwondencentrum²², en niet in een poliklinische setting zoals zo vaak het geval is met ulcera.

Fysiologie

Genezing is een complex proces maar in principe doorlopen alle laesies vergelijkbare en min of meer sequentiële stappen: hemostase, ontsteking, proliferatie en remodellering. Bepaalde laesies slaan enkele van de opeenvolgende stappen min of meer over, meestal door chirurgische interventies: gehechte incisies ontwikkelen geen (zichtbaar) granulerend oppervlak. Bij andere laesies, zoals derdegraads brandwonden, wordt een chirurgische ingreep (excisie, of enzymatisch debridement²³, en transplantatie²⁴) gebruikt om de reguliere genezingssequentie (granulatie) te vermijden en de sluiting te versnellen. Het is de normale 'genezingsorkestratie' die in minder of meerdere mate verstoord is bij chronische laesies²⁴. Reactieve zuurstofradicalen (ROS), proteïnasen en vele andere oplosbare mediators (uitgescheiden door neutrofielen die snel en in zeer grote aantallen een huidlaesie

binnendringen) en speciale (witte bloed) cellen zijn cruciaal voor het 'attaqueren' en opruimen van necrose, debris, microbiële producten en andere componenten die een goede genezing in de weg staan²⁵. De humorale componenten, die van nature agressief zijn, worden tijdens een normale genezing goed georkestreerd: een 'overshoot' van de voor optimale genezing noodzakelijke elementen wordt voorkomen door neutraliserende reacties. Wanneer dit evenwicht niet toereikend is, kan een situatie van langdurige en aanhoudende (overmatige) ontsteking optreden. Bij een veneus ulcus, bijvoorbeeld, leidt de aanhoudende aanwezigheid van polymorf nucleairen tot een overmatige ROS-productie,²⁶ waardoor een vicieuze cirkel ontstaat: de ontstekingsreactie onderhoudt min of meer zichzelf.

Metalloproteïnasen (MMP's) zoals collagenase en elastase worden geproduceerd door veel verschillende soorten cellen²⁷⁻²⁹ en zijn essentieel in de wondgenezing. In onbeschadigd weefsel zijn ze niet actief³⁰, maar wanneer weefsel beschadigd is geraakt spelen ze een essentiële rol bij het afbreken van de verschillende componenten van de beschadigde extracellulaire matrix³¹. Deze stap is noodzakelijk voordat de instroom van 'opbouwende' cellen kan beginnen.

In een goed gebalanceerd systeem wordt de afbrekende MMP-activiteit beperkt door Tissue Inhibitor of Metalloproteïnasen (TIMP's)³² die, zoals de naam aangeeft, een remmende werking hebben op MMP's. TIMP-1-expressie in de buurt van het basale membraan is positief bij acute, maar niet bij chronische laesies²⁷ en op cellulair niveau is het aantal stromale cellen dat MMP-1 en MMP-3 tot expressie brengt groter in ulcera dan in acute laesies/wonden²⁷. Dit soort verschillen zijn een »



» voorbeeld van de verschillen in fysiologie tussen een trauma en een ulcus.

Verstoring van deze balans leidt tot genezingsproblemen, en niet alleen bij huidlaesies: zo is bij zowel een maagulcus als bij de ontwikkeling van een hypertrofisch litteken de balans tussen MMP-activiteit (overexpressie) en TIMP-activiteit (relatieve onderexpressie) verstoord^{27,33}. Een van de gevolgen van deze onevenwichtigheid in MMP's en TIMP's activiteit in een ulcus is remming van angiogenese en continue afbraak van de extracellulaire matrix³⁴.

Ook cytokineprofielen van ulcera verschillen van die in (chirurgisch) trauma/wonden: *Tarnuzzer et al*³⁵ toonden grote verschillen aan in de niveaus van epithelial growthfactor (EGF), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Transforming Growthfactor- β (TGF- β) en Insulin Like Growthfactor-1 (IGF-1), in vloeistof verkregen uit incisies van een genezende borstamputatie versus exsudaat verkregen uit ulcera. Zij en anderen bevestigden ook de significante verschillen in proteaseniveaus^{35,36}.

De onbalans in destructieve versus opbouwende tendensen van, en in een laesie zijn mede de oorzaak van de chronisch ontstoken status van een ulcus³⁷ en wordt veroorzaakt door een onderliggende etiologie/pathologie.

Geen van de hierboven genoemde fenomenen heeft primair met de tijd te maken: de onbalans van MMP's en TIMP's bijvoorbeeld kan in ulcera al heel vroeg worden geïdentificeerd, niet pas nadat de laesie drie weken heeft bestaan zoals bij de definitie van een ulcus/'chronisch wond' gesteld wordt.

Debridement

Necrose en een biofilm in een wond of ulcus interfereren sterk met een voorspoedige genezing.

Necrose bestaat uit micro-organismen, cellulaire resten, glycoproteïnen, proteoglycanen en andere substanties uit de extracellulaire matrix³⁸ en wordt veroorzaakt door factoren als infectie, trauma

(bijvoorbeeld een 'crush' laesie), en belemmering van de circulatie: dit soort factoren dragen bij tot necrosevorming door verstoring van de micro-omgeving van weefsels³⁹.

Een biofilm bestaat uit een beschermende matrix van polysachariden waarin bacteriën verblijven die deze matrix hebben geproduceerd. De meeste, zo niet alle, ulcera ontwikkelen snel zo'n biofilm, terwijl biofilm-vorming bij trauma minder frequent en minder snel voorkomt⁴⁰⁻⁴².

Biofilms interfereren negatief met wondgenezing⁴³. Sterker, de aanwezigheid van een biofilm, meer dan die van planktonische bacteriën, draagt bij aan de chroniciteit van ulcera door zijn inflammatoire invloed⁴⁴, en zo ook de aanwezigheid van necrose⁴⁵.

Door de beschermende werking van de matrix is de verwijdering van de biofilm en de zich daarin bevindende bacteriën vrijwel niet mogelijk met lokale antimicrobiële therapie. Systemisch antibiotica zijn veelal ook niet echt effectief: door de afwezigheid van een circulatie in de matrix bereiken systemische middelen de bacteriën simpelweg niet. Debridement is in feite de enige manier om biofilm en necrose en een biofilm bij ulcera te verwijderen⁴⁶⁻⁴⁹.

Waar de noodzaak tot chirurgische debridement voor wonden/traumata in de chirurgie welhaast een ongeschreven wet is, is het cynisch dat een richtlijn van de EWMA (European Wound Management Association) voor de behandeling van chronische laesies stelt dat 'despite the major role of surgical debridement in current wound management, there is little evidence available to document the benefits'⁵⁰. In de ogen van de auteur, echter, is een goed debridement een van de belangrijkste basale principes bij wondgenezing en zeker ook bij de behandeling van ulcera.

Periwond huid

De huid rond een wond/trauma vertoont niet de typische aspecten van langdurige (hyper) inflam- »



» matoire invloeden. Normale, maar niet overmatige, tekenen van ontsteking zijn wel aanwezig maar zelfs een niet-geïnfecteerde derdegraadsbrandwond die niet 'vroeg geëxcideerd' is (d.w.z. binnen een aantal dagen) vertoont ook na een langere periode niet de typische, hoogrode, geïndureerde tekenen van hyperinflammatie, of andere ernstige periwond problemen. De huid rond bijvoorbeeld een ulcus cruris in de benen is daarentegen vaak verhard, met tekenen van lipodermatosclerose en hyperpigmentatie⁵¹. Patiënten tonen ook vaak inflammatoire tekenen van allergieën: veel van de crèmes en zalven die, vaak langdurig, voor behandeling van ulcera gebruikt worden, bevatten allergene componenten zoals lanoline⁵². Ook deze periwond huidproblemen zijn het gevolg van onderliggende pathologie⁵³, hetzij dezelfde die de primaire laesie veroorzaakte, dan wel secundair aan de langdurige ontstekingsstatus (en de behandeling) van de primaire laesie per se.

Locatie en grootte van de laesie

De typische locatie voor ulcera cruris en diabetische voetulcera is impliciet in hun naam^{54,55} maar ook decubitus en ulcera als gevolg van tropische ziekten hebben veelal typische locaties. Decubitus, bijvoorbeeld, bevindt zich meestal op de billen, het sacrum, de heup, de hielen, de schouderbladen en/of het achterhoofd⁵⁶.

Trauma daarentegen komt overal op het lichaam voor, hoewel ook hier locaties relatief typisch kunnen zijn: zo is de meerderheid van de tweede- en derdegraads brandwonden bij jonge kinderen gelokaliseerd op het bovenlichaam⁵⁷ hetgeen te maken heeft met het ongevalsmechanisme in deze patiëntengroep.

De relatieve grootte van een laesie speelt een praktische rol: 200 cm² wordt voor een veneus ulcus als groot beschouwd, terwijl een wond/trauma van die grootte (bijv. een brandwond) bij een volwassene nog geen 2% van het totale

lichaamsoppervlak (TBSA) vertegenwoordigt. Een brandwond wordt pas als middelgroot beschouwd wanneer deze ongeveer 20% TBSA beslaat⁵⁸.

De verschillen in grootte en locatie hebben implicaties voor de hoeveelheid verbandmiddelen, de verbandtechnieken en de tijd die met de wondbehandeling gemoeid zijn. Complexe verbandtechnieken, zoals het aanbrengen van compressieverbanden, zijn over het algemeen niet vereist bij traumazorg, maar grote traumata, brandwonden, of laesies zoals geëxcideerde necrotiserende fasciitis vereisen vaak zeer langdurige, en dagelijkse of soms tweemaal daagse verbandwisselingen^{59,60}.

De grootte van een laesie heeft ook onmiddellijke implicaties voor de locatie en de manier waarop een patiënt wordt behandeld, aangezien het een impact heeft op de algehele morbiditeit:

veel ulcera worden behandeld in poliklinieken, terwijl grote laesies ziekenhuisopname vereisen, vaak op gespecialiseerde afdelingen (bijv. brandwondenafdelingen of chirurgische intensive-care-afdelingen)²².

Dit laatste wordt mede veroorzaakt door het feit dat een grote laesie kan leiden tot systemische effecten, uitgebreide laesies, vooral ook wanneer ze gepaard gaan met een grote hoeveelheid necrose met absorptie van enorme hoeveelheden toxines en levensbedreigende systemische effecten als gevolg⁶¹. Ten gevolge van de hevige inflammatoire response op een grote brandwond vinden complexe verschuivingen in vocht, elektrolyten en eiwitwuishouding plaats met als resultaat massaal oedeem en een acute dreiging van hypovolemische shock⁶². Bij de geneeskunde van brandwonden zijn deze fenomenen bekend als de 'burn disease'⁵⁸: een ernstig trauma van de huid leidt tot algemene, en vaak zeer ernstige, ziekteverschijnselen.

Klinische relevantie

De verschillen tussen een ulcus en een trauma/wond zijn klinisch relevant. Per definitie kan het optreden van trauma niet worden voorkomen, »

Ulcera kunnen worden veranderd in *acute wonden* door de **onderliggende etiologie** te behandelen of soms te verwijderen

» maar ulceratie of recidieven ervan veelal wel⁶³⁻⁶⁶.

Een goede voetinspectie en voetverzorging⁶⁷, inclusief reconstructieve chirurgie voor Charcot deformaties bijvoorbeeld⁶⁸, helpen de incidentie en recidieven van diabetische voetulcera te verminderen. Evenzeer is het voorkomen van decubitus, door het nemen van passende maatregelen, vaak succesvol⁶⁶ en het gebruik van compressie is essentieel voor het reduceren van recidieven van veneuze ulcera⁶⁹. Het primaire doel van de behandeling van ulcera is, naast genezing, dus het voorkomen van recidieven. Daarnaast is acute mortaliteit door ulcera zeldzaam en daarom geen groot acuut klinisch probleem.

Een groot trauma daarentegen leidt snel tot acute en zeer ernstige morbiditeit en het letsel zelf en enkele van de bijbehorende syndromen zoals Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), myoglobulinurie of multi-organ failure (MOF) kunnen leiden tot een snelle dood⁷⁰⁻⁷³.

Een ernstig trauma vereist dus acute, uitgebreide zorg, en in het algemeen gaat chirurgisch wondtoilet gepaard met meer rigoureuze en agressieve excisie dan het traditionele ulcus debridement met curette, schaar en/of enzymen⁴⁶. Het primaire doel van de behandeling van patiënten met grote traumata is dan ook overleving per se (uiteraard met de kwaliteit van leven in het achterhoofd) in plaats van genezing (zoals bij een ulcus).

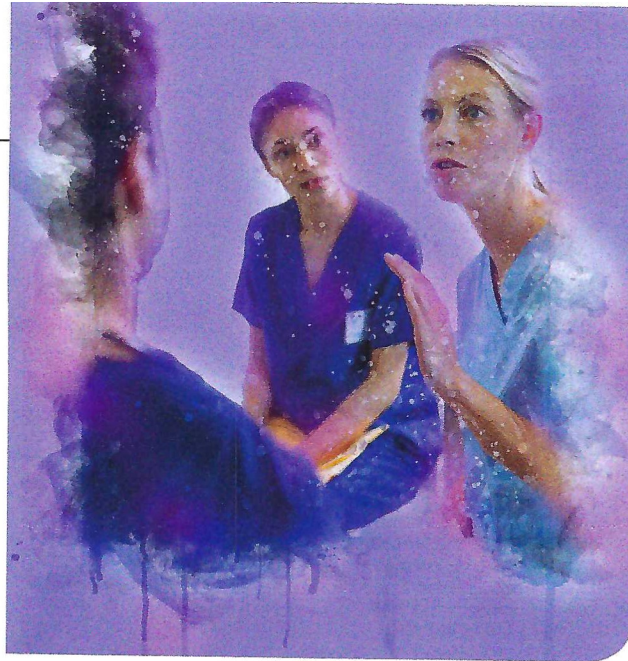
Dit impliceert dat in sommige gevallen de wond en het omgevende gebied verwijderd moeten worden, en dus een vroege amputatie noodzakelijk is⁷⁴⁻⁷⁵. Overigens kan met name een diabetisch ulcus ook zodanig verslechteren dat amputatie noodzakelijk is¹⁴, maar dit is zelden een acute situatie⁷⁶⁻⁷⁸.

Het verschil in etiologie en letselmechanisme

tussen ulcus en wond heeft uiteraard ook een sterke invloed op de te kiezen behandeling: indien mogelijk worden wonden/traumata behandeld om te genezen door primaire intentie (healing by primary intention) door middel van hechtingen, het gebruik van transplantaat, een plastisch-chirurgische flap, enz⁷⁹. Ulcera, zelfs als ze diep en uitgebreid zijn, worden meestal behandeld met een verscheidenheid aan verbandmaterialen en -technieken. Zij genezen middels secundaire intentie (healing by secondary intention) en hebben een slechtere genezingskans tenzij de onderliggende etiologie en pathologie worden behandeld^{80,81}.

Het voorkomen of behandelen van hypertrofische littekens, keloïd en contractuurvorming is een belangrijk doel in de trauma- en met name de brandwondenzorg⁸²⁻⁸⁵. Significante littekenvorming is daarentegen zelden een groot probleem in patiënten met, met name, diabetische voetulcera en veneuze beenulcera, vanwege de karakteristieke demografie van deze patiënten, alsook de locatie van dit soort laesies. Andere ulcera, zoals bijvoorbeeld veroorzaakt door Hansen's disease (lepra), leiden wel tot ernstige malformaties en littekens⁸⁶⁻⁸⁷.

Ulcera kunnen worden veranderd in acute wonden door de onderliggende etiologie te behandelen of soms te verwijderen (bijvoorbeeld middels ablatie van de vena saphena magna bij een ulcus cruris⁸⁸⁻⁸⁹). Dit kan op zichzelf leiden tot significante veranderingen in de eigenschappen van het wondbed en de neiging tot genezing⁸¹, aangezien een groot deel van de aspecten die bijdragen aan chroniciteit verwijderd worden. De chronische aard van het ulcus wordt dus min of meer tenietgedaan. Daarnaast kan een ulcus soms worden behandeld »



» door uitgebreid (chirurgisch) debridement of excisie en aansluitend primaire sluiting met een transplantaat, een flap of “spray-on” autologische epitheelcellen⁹⁰⁻⁹⁵. Een soort tussenstap is het gebruik van allografts zoals amnionvlies⁹⁶. Omzetting van een wond in een ulcus kan ook voorkomen. Een typisch voorbeeld is een pretibiale laesie bij de oudere patiënt met diabetes of ernstige veneuze hypertensie: de onderliggende ethologiën veranderen een wond met een, in principe, goed genezingspotentieel in een ulcus met een slechte genezigstendens⁹⁷. Een ‘Marjolin’s ulcer’ (carcinomateuze degeneratie) van een brandwondenlitteken is ook een voorbeeld van late conversie⁹⁸.

Het niet erkennen van het op etiologie gebaseerde onderscheid tussen wond en ulcus kan leiden tot ernstige medische fouten, zoals het niet excideren en transplanteren van een diepe brandwond of het transplanteren van een veneus ulcus zonder de veneuze hypertensie, die de onderliggende oorzaak is, te behandelen. In het eerste voorbeeld zal onnodig lijden en ernstige littekenvorming het gevolg zijn, terwijl transplantaat falen in het tweede voorbeeld een zeer hoge incidentie heeft en leidt tot additionele morbiditeit.

Kostenfactoren

De kosten van behandeling van de verschillende type laesies zijn - door de andere benadering en de (met name voor grote wonden) lokale versus systemische therapieën - niet vergelijkbaar.

Zo kunnen de kosten van een behandeling op een chirurgische- of brandwonden ic oplopen tot duizenden euro's per dag terwijl de kosten (per dag of poliklinische behandeling) van een ulcus,

afhankelijk van de tijd die gependend wordt en de materialen die worden gebruikt, aanzienlijk lager liggen.

Complicaties bij patiënten met ulcera komen wellicht minder vaak voor, hoewel dit afhangt van het type ulcus, maar als ze optreden is ook hier de behandeling erg duur. Zo zijn de vijf-jaars mortaliteit en directe kosten van de behandeling van complicaties van diabetische ulcera gelijkwaardig aan die van de behandeling van kanker, met name ook wanneer ulceratie leidt tot de noodzaak tot amputatie (2023 data, VS)⁹⁹⁻¹⁰¹ en zijn de directe jaarlijkse kosten van de behandeling van een veneus ulcus geschat op £ 7706 (2020 data, VK)¹⁰².

Complicaties bij de behandeling van trauma, zoals het ontstaan van littekens en contracturen bij diepe brandwonden of pseudartrose na een fractuur, zijn duur en vergen een langdurige behandeling. Echter, lang niet alle patiënten met traumata worden met complicaties geconfronteerd.

Conclusie

De oude nomenclatuur, waarbij categorisering van huidlaesies niet gebaseerd is op hoelang ze al bestaan, maar op wat ze heeft veroorzaakt, blijft de meest logische. De op etiologie/pathologie gebaseerde definitie is beter gerelateerd aan klinische aspecten, demografie, uitkomsten en, belangrijker nog, therapeutische mogelijkheden en vereisten, dan de leeftijd van de laesie op zich. Derhalve is het ook zinvol om de leeftijd van een laesie niet te gebruiken als criterium voor chroniciteit dan wel voor de term ‘chronisch’, maar de terminologie en indeling te baseren op de etiologie. ■

Referenties

- Brittanica E. *Encyclopedia Britannica*. Britannica. Chicago, IL, 2020.
- Webster M. Merriam Webster. In: Webster M, ed. Merriam Webster. Springfield, MA, 2022.
- Dale v. van Dale Woordenboek Utrecht: Van Dalen Uitgevers; 2023 [Available from: <https://www.vandale.nl/> accessed January 2024.
- Verheij B, Kinable D, Waszink V, et al. Algemeen Nederlands Woordenboek 2023 [Available from: <https://anw.ivdnt.org/search>.
- Oxford English Dictionary Oxford: Oxford Press; 2024 [Available from: www.oed.com accessed April 2024.
- Vaneau M, Chaby G, Guillot B, et al. Consensus panel recommendations for chronic and acute wound dressings. *Arch Dermatol* 2007;143(10):1291-4. doi: 10.1001/archderm.143.10.1291
- Gould L, Abadir P, Brem H, et al. Chronic wound repair and healing in older adults: current status and future research. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(3):427-38. doi: 10.1111/jgs.13332 [published Online First: 20150306]
- Falanga V, Isseroff RR, Soulika AM, et al. Chronic wounds. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8(1):50. doi: 10.1038/s41572-022-00377-3 [published Online First: 20220721]
- Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound Repair Regen* 1994;2(3):165-70. doi: WRRwrr_020305 [pii]
- 10.1046/j.1524-475X.1994.20305.x [published Online First: 1994/07/01]
- Kyaw BM, Jarbrink K, Martinengo L, et al. Need for Improved Definition of "Chronic Wounds" in Clinical Studies. *Acta Derm Venereol* 2018;98(1):157-58. doi: 10.2340/00015555-2786
- Heimbach D, Herndon D, Luterman A, et al. Early excision of thermal burns--an international round-table discussion. *Geneva, June 22, 1987. J Burn Care Rehabil* 1988;9(5):549-61.
- Edlich RF, Farinholt HM, Winters KL, et al. Modern concepts of treatment and prevention of chemical injuries. *J Long Term Eff Med Implants* 2005;15(3):303-18. [published Online First: 2005/07/19]
- Krizanova O, Penesova A, Hokynkova A, et al. Chronic venous insufficiency and venous leg ulcers: Aetiology, on the pathophysiology-based treatment. *Int Wound J* 2023 doi: 10.1111/iwj.14405 [published Online First: 20231019]
- Armstrong DG, Tan TV, Boulton AJM, et al. Diabetic Foot Ulcers: A Review. *JAMA* 2023;330(1):62-75. doi: 10.1001/jama.2023.10578
- Hajhosseini B, Longaker MT, Gurtner GC. Pressure Injury. *Ann Surg* 2020;271(4):671-79. doi: 10.1097/SLA.0000000000003567
- Morton LM, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(4):589-605; quiz 05-6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.068
- Berger ME, Hurtado R, Dunlap J, et al. Accidental radiation injury to the hand: anatomical and physiological considerations. *Health Phys* 1997;72(3):343-8. doi: 10.1097/00004032-199703000-00001
- Chu KY, Yu HS, Yu S. Current and Innovated Managements for Autoimmune Bullous Skin Disorders: An Overview. *J Clin Med* 2022;11(12) doi: 10.3390/jcm11123528 [published Online First: 20220619]
- Kapp DL, Rogers M, Hermans MHE. Necrotizing Fasciitis: An Overview and 2 Illustrative Cases. *Int J Low Extrem Wounds* 2018;17(4):295-300. doi: 10.1177/1534734618804037 [published Online First: 20181113]
- Perera TB, Murphy-Lavoie HM. Purpura Fulminans. *StatPearls. Treasure Island (FL)* 2024.
- Cheung CMT, Chang MM, Li JJX, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2024 doi: 10.12809/hkmj2210131 [published Online First: 20240326]
- Suijker J, Wurfbaun L, Emmen A, et al. The Role of Burn Centers in the Treatment of Necrotizing Soft-Tissue Infections: A Nationwide Dutch Study. *J Burn Care Res* 2023;44(6):1405-12. doi: 10.1093/jbcr/irad073
- De Decker I, De Graeve L, Hoeksema H, et al. Enzymatic debridement: past, present, and future. *Acta Chir Belg* 2022;122(4):279-95. doi: 10.1080/00015458.2022.2068746 [published Online First: 20220504]
- Pastar I, Balukoff NC, Marjanovic J, et al. Molecular Pathophysiology of Chronic Wounds: Current State and Future Directions. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2023;15(4) doi: 10.1101/cshperspect.a041243 [published Online First: 20230403]
- Moali C, Hulmes DJ. Extracellular and cell surface proteases in wound healing: new players are still emerging. *Eur J Dermatol* 2009;19(6):552-64. doi: 10.1684/ejd.2009.0770 [published Online First: 20090722]
- Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2005;13(5):452-61. doi: WRR65 [pii]
- 10.1111/j.1067-1927.2005.00065.x [published Online First: 2005/09/24]
- Saarialho-Kere UK. Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP expression in chronic ulcers. *Arch Dermatol Res* 1998;290 Suppl:S47-54.
- Hieta N, Impola U, Lopez-Otin C, et al. Matrix metalloproteinase-19 expression in dermal wounds and by fibroblasts in culture. *J Invest Dermatol* 2003;121(5):997-1004. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12533.x [published Online First: 2004/01/08]
- Kahari VM, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases in skin. *Exp Dermatol* 1997;6(5):199-213. [published Online First: 1998/02/05]
- Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999;7(6):442-52.
- Weckroth M, Vaheri A, Lauharanta J, et al. Matrix metalloproteinases, gelatinase and collagenase, in chronic leg ulcers. *J Invest Dermatol* 1996;106(5):1119-24. doi: 10.1111/1523-1747.ep12340167
- Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R, et al. Why Venous Leg Ulcers Have Difficulty Healing: Overview on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment. *J Clin Med* 2020;10(1) doi: 10.3390/jcm10010029 [published Online First: 20201224]
- Yeh FL, Shen HD, Tai HY. Decreased production of MCP-1 and MMP-2 by keloid-derived fibroblasts. *Burns* 2009;35(3):348-51. doi: S0305-4179(08)00244-1 [pii] 10.1016/j.burns.2008.06.018 [published Online First: 2008/10/28]
- Ulrich D, Lichtenegger F, Unglaub F, et al. Effect of chronic wound exudates and MMP-2/-9 inhibitor on angiogenesis in vitro. *Plast Reconstr Surg* 2005;116(2):539-45. doi: 00006534-200508000-00033 [pii] [published Online First: 2005/08/05]
- Tarnuzzer RW, Schultz GS. Biochemical analysis of acute and chronic wound environments. *Wound Repair Regen* 1996;4(3):321-5. doi: WRRwrr_040307 [pii] 10.1046/j.1524-475X.1996.40307.x [published Online First: 1996/07/01]
- Barone EJ, Yager DR, Pozez AL, et al. Interleukin-1alpha and collagenase activity are elevated in chronic wounds. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(4):1023-7; discussion 28-9. [published Online First: 1998/09/12]
- Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, et al. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol* 1998;111(5):850-7.
- Ferri KF, Kroemer G. Organelle-specific initiation of cell death pathways. *Nat Cell Biol* 2001;3(11):E255-63. doi: 10.1038/ncb1101-e255
- Kanduc D, Mittelman A, Serpico R, et al. Cell death: apoptosis versus necrosis (review). *Int J Oncol* 2002;21(1):165-70.
- Ammons MC, Ward LS, Fisher ST, et al. In vitro susceptibility of established biofilms composed of a clinical wound isolate of *Pseudomonas aeruginosa* treated with lactoferrin and xylitol. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33(3):230-6. doi: S0924-8579(08)00393-2 [pii] 10.1016/j.ijantimicag.2008.08.013 [published Online First: 2008/11/04]
- James GA, Swogger E, Wolcott R, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2008;16(1):37-44. doi: WRR321 [pii] 10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x [published Online First: 2007/12/19]
- Kennedy P, Brammah S, Wills E. Burns, biofilm and a new appraisal of burn wound sepsis. *Burns* 2010;36(1):49-56. doi: S0305-4179(09)00084-9 [pii] 10.1016/j.burns.2009.02.017 [published Online First: 2009/06/16]
- Percival SL, Bowler P, Woods EJ. Assessing the effect of an antimicrobial wound dressing on biofilms. *Wound Repair Regen* 2008;16(1):52-7. doi: WRR350 [pii] 10.1111/j.1524-475X.2007.00350.x [published Online First: 2008/01/24]
- Bjarnsholt T, Kirketerp-Moller K, Jensen PO, et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair Regen* 2008;16(1):2-10. doi: WRR283 [pii] 10.1111/j.1524-475X.2007.00283.x [published Online First: 2008/01/24]
- Socarras TO, Vasconcelos AC, Campos PP, et al. Foreign body response to subcutaneous implants in diabetic rats. *PLoS One* 2014;9(11):e110945. doi: 10.1371/journal.pone.0110945 [published Online First: 20141105]
- Hermans M. Een simpel overzicht van debridement methodes. *Nederlandsche Tijdschrift voor WondZorg* 2024(1):7-13.
- Snyder RJ, Bohn G, Hanft J, et al. Wound Biofilm: Current Perspectives and Strategies on Biofilm Disruption and Treatments. *Wounds* 2017;29(6):S1-S17. [published Online First: 2017/07/07]
- Percival SL, Suleman L. Slough and biofilm: removal of barriers to wound healing by desloughing. *J Wound Care* 2015;24(11):498, 500-3, 06-10. doi: 10.12968/jowc.2015.24.11.498 [published Online First: 2015/11/10]
- Riley WB, Jr. Wound healing. *Am Fam Physician* 1981;24(5):107-13.
- Strohal R, Dissemont J, Jordan O'Brien J, et al. EWMA Document. Debridement: An updated overview and clarification of the principle role of debridement. *J of Woundcare* 2013:534.
- Abbate LP, Lastoria S, Rollo Hde A. Venous ulcer: clinical characteristics and risk factors. *Int J Dermatol* 2011;50(4):405-11. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04654.x
- Erfurt-Berge C, Geier J, Mahler V. The current spectrum of contact sensitization in patients with chronic leg ulcers or stasis dermatitis - new data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Derma-*

- titis 2017;77(3):151-58. doi: 10.1111/cod.12763 [published Online First: 20170214]
53. Leu AJ, Leu HJ, Franzeck UK, et al. Microvascular changes in chronic venous insufficiency--a review. *Cardiovasc Surg* 1995;3(3):237-45. doi: 096721099593871L [pii] [published Online First: 1995/06/01]
 54. Gupta S, Andersen C, Black J, et al. Management of Chronic Wounds: Diagnosis, Preparation, Treatment, and Follow-up. *Wounds* 2017;29(9):S19-S36.
 55. Wu L, Norman G, Dumville JC, et al. Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(7):CD010471. doi: 10.1002/14651858.CD010471.pub2 [published Online First: 20150714]
 56. !!! INVALID CITATION !!!
 57. Vloemans AF, Hermans MH, van der Wal MB, et al. Optimal treatment of partial thickness burns in children: a systematic review. *Burns* 2014;40(2):177-90. doi: 10.1016/j.burns.2013.09.016 [published Online First: 20131126]
 58. Hermans MHE. An Introduction to Burn Care. *Adv Skin Wound Care* 2019;32(1):9-18. doi: 10.1097/01.ASW.0000549612.44844.7S
 59. Hermans MHE. An Introduction to Burn Care: The Sequel. *Adv Skin Wound Care* 2024;37(1):9-18. doi: 10.1097/ASW.0000000000000081
 60. Ashouri S. An Introduction to Burns. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2022;33(4):871-83. doi: 10.1016/j.pmr.2022.07.001
 61. Allgower M, Stadler K, Schoenberger GA. Burn sepsis and burn toxin. *Ann Coll Surg Engl* 1974;55(5):226-35.
 62. Belaunzaran M, Raslan S, Ali A, et al. Utilization and Efficacy of Resuscitation Endpoints in Trauma and Burn Patients: A Review Article. *Am Surg* 2022;88(1):10-19. doi: 10.1177/00031348211060424 [published Online First: 2021/11/12]
 63. de Moraes Silva MA, Nelson A, Bell-Syer SE, et al. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;3(3):CD002303. doi: 10.1002/14651858.CD002303.pub4 [published Online First: 20240307]
 64. He B, Shi J, Li L, et al. Prevention strategies for the recurrence of venous leg ulcers: A scoping review. *Int Wound J* 2024;21(3):e14759. doi: 10.1111/iwj.14759
 65. McCann LJ, Dickinson JD. Considerations in Charcot Reconstruction. *Clin Podiatr Med Surg* 2024;41(1):141-51. doi: 10.1016/j.cpm.2023.06.005 [published Online First: 20230718]
 66. Fulbrook P, Lovegrove J, Ven S, et al. Pressure injury risk assessment and prescription of preventative interventions using a structured tool versus clinical judgement: An interrater agreement study. *J Adv Nurs* 2024 doi: 10.1111/jan.16142 [published Online First: 20240307]
 67. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment. *Endocr Pract* 2008;14(5):576-83. doi: 10.4158/EP.14.5.576
 68. Snyder RJ, Lanier KK. Offloading difficult wounds and conditions in diabetic patient. *Ostomy Wound Manage* 2002;48(1):22-8, 30, 32-5.
 69. O'Meara S, Cullum NA, Nelson EA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD000265. doi: 10.1002/14651858.CD000265.pub2 [published Online First: 20090121]
 70. Schochl H, Schmitt FCF, Maegele M. Pathophysiology of Trauma-Induced Coagulopathy. *Hamostaseologie* 2024;44(1):31-39. doi: 10.1055/a-2215-8936 [published Online First: 20240228]
 71. Marsden NJ, Tuma F. Polytraumatized Patient. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2024.
 72. Ahmad S, Anees M, Elahi I, et al. Rhabdomyolysis Leading to Acute Kidney Injury. *J Coll Physicians Surg Pak* 2021;31(2):235-37. doi: 10.29271/jcpsp.2021.02.235
 73. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2024.
 74. 74. Itsiopoulos I, Vasiladias AV, Tsitouras D, et al. Amputation in Necrotizing Fasciitis - Dilemma or Reality: A Case Report and Literature Review. *J Orthop Case Rep* 2020;10(4):54-58. doi: 10.13107/jocr.2020.v10.i04.1800
 75. Simman R, Klomprens K, Abbas FT, et al. Hip Disarticulation in Wound Care: A Case Series. *Eplasty* 2022;22:e28. [published Online First: 20220721]
 76. Song K, Chambers AR. Diabetic Foot Care. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2024.
 77. Saaq M. Epidemiology and Outcome of Nontraumatic Lower Limb Amputations. *Med J Islam Repub Iran* 2023;37:18. doi: 10.47176/mjiri.37.18 [published Online First: 20230307]
 78. Primadhi RA, Septrina R, Hapsari P, et al. Amputation in diabetic foot ulcer: A treatment dilemma. *World J Orthop* 2023;14(5):312-18. doi: 10.5312/wjo.v14.i5.312 [published Online First: 20230518]
 79. Hochberg J, Murray G. Principles of operative surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. In: Townsend M, ed. *Sabiston Textbook of Surgery*. New York: Elsevier 2021:253-80.
 80. Borges EL, Caliri MH, Haas VJ. Systematic review of topic treatment for venous ulcers. *Rev Lat Am Enfermagem* 2007;15(6):1163-70. doi: S0104-11692007000600017 [pii] [published Online First: 2008/02/01]
 81. Kunitomo B, Cooling M, Gulliver W, et al. Best practices for the prevention and treatment of venous leg ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2001;47(2):34-46, 48-50. [published Online First: 2001/03/10]
 82. Staley MRR. *Burn care and rehabilitation principles and practice*. Philadelphia: F.A. Davis company 1994.
 83. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int J Mol Sci* 2017;18(3) doi: 10.3390/ijms18030606 [published Online First: 2017/03/14]
 84. Mody NB, Bankar SS, Patil A. Post burn contracture neck: clinical profile and management. *J Clin Diagn Res* 2014;8(10):NC12-7. doi: 10.7860/JCDR/2014/10187.5004 [published Online First: 2014/12/06]
 85. Bock O, Schmid-Ott G, Malewski P, et al. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch Dermatol Res* 2006;297(10):433-8. doi: 10.1007/s00403-006-0651-7 [published Online First: 2006/03/11]
 86. Bougioukli S, Williams E, Nwachuku I, et al. Necrotizing Soft Tissue Infection of the Upper Extremity as a Manifestation of Hansen's Disease. *J Hand Surg Glob Online* 2022;4(3):176-80. doi: 10.1016/j.jhsg.2022.01.005 [published Online First: 20220217]
 87. Serrano-Coll H, Cardona-Castro N. Neuropathic ulcers in leprosy: clinical features, diagnosis and treatment. *J Wound Care* 2022;31(Sup6):S32-S40. doi: 10.12968/jowc.2022.31.Sup6.S32
 88. Bertanha M, Sobreira ML, Camargo PAB, et al. Preliminary results of severe venous insufficiency treatment with thermal ablation of the great saphenous vein by endovascular technique with laser diode 980nm developed in Brazil, associated with sclerotherapy with polidocanol. *Rev Col Bras Cir* 2017;44(3):308-13. doi: 10.1590/0100-69912017003008
 89. Kleinhans M, Stoffels I, Dissemont J. [Long-term healing of a therapy-refractory venous leg ulcer after crural fasciectomy and split skin graft transplantation]. *Hautarzt* 2021;72(2):157-62. doi: 10.1007/s00105-020-04659-3
 90. Biyao Z, Gang X, Hai J, et al. Autologous fat grafting combined with negative pressure wound therapy in severe diabetic foot ulcer: a case study. *J Wound Care* 2021;30(Sup4):S38-S40. doi: 10.12968/jowc.2021.30.Sup4.S38
 91. Xu J, Hua Y, Lei J, et al. Effects of skin flap grafting combined with vacuum sealing drainage on ulcer area, pain level, and serum inflammation in diabetic foot patients. *Am J Transl Res* 2023;15(12):6939-48. [published Online First: 20231215]
 92. Farabi B, Roster K, Hirani R, et al. The Efficacy of Stem Cells in Wound Healing: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2024;25(5) doi: 10.3390/ijms25053006 [published Online First: 20240305]
 93. Bhat S, Chia B, Barry IP, et al. Free Tissue Transfer in Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;66(5):670-77. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.07.031 [published Online First: 20230726]
 94. Saydam M, Yilmaz KB, Bostanci MT, et al. The use of autologous epidermal grafts for diabetic foot ulcer emergencies: A clinical study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2022;28(3):262-67. doi: 10.14744/tjtes.2020.68202
 95. Manning L, Ferreira IB, Gittings P, et al. Wound healing with "spray-on" autologous skin grafting (ReCell) compared with standard care in patients with large diabetes-related foot wounds: an open-label randomised controlled trial. *Int Wound J* 2022;19(3):470-81. doi: 10.1111/iwj.13646 [published Online First: 20210622]
 96. Palma MB, Luzzani C, Andrini LB, et al. Wound Healing by Allogeneic Transplantation of Specific Subpopulation From Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells. *Cell Transplant* 2021;30:963689721993774. doi: 10.1177/0963689721993774
 97. Tandon SN, Sutherland AB. Pretibial lacerations. *Br J Plast Surg* 1973;26(2):172-5. [published Online First: 1973/04/01]
 98. Esther RJ, Lamps L, Schwartz HS. Marjolin ulcers: secondary carcinomas in chronic wounds. *J South Orthop Assoc* 1999;8(3):181-7.
 99. Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, et al. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res* 2020;13(1):16. doi: 10.1186/s13047-020-00383-2 [published Online First: 2020/03/27]
 100. McDermott K, Fang M, Boulton AJM, et al. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care* 2023;46(1):209-21. doi: 10.2337/dci22-0043 [published Online First: 2022/12/23]
 101. Margolis DJ, Malay DS, Hoffstad OJ, et al. Incidence of diabetic foot ulcer and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008: Data Points #2. *Data Points Publication Series*. Rockville (MD)2011.
 102. Phillips G, Humphreys I, Thayer D, et al. Cost of managing patients with venous leg ulcers. *International Wound Journal* 2020;17(4):1074-82.