|  |
| --- |
| **Tabel 1. Leden van de EWMA ‘Patient Outcome Group’** |
| **Clinici/individuen** |
| Finn Gottrup (voorzitter) |
| Jan Apelqvist |
| Luc Gryson |
| Zena Moore |
| Patricia Price |
| Hugo Partsch |
| John Posnett |
| **Vertegenwoordigers uit de industrie:** |
| Abbott (2010) |
| B. Braun |
| Coloplast (2008-2009) |
| ConvaTec |
| Covidien |
| KCI |
| Lohmann & Rauscher |
| Paul Hartmann AG |
| Mölnlycke Healthcare |
| Voor meer informatie over de EWMA Patient Outcome Group en diens doelen, zie http://www.ewma.org/english/patient-outcome-group |

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabel 2. Bewijs niveaus\*** | |
| **Niveau** | **Omschrijving** |
| 1a | Systematische reviews (met homogeniteit) van gerandomiseerde controle studies |
| 1a- | Systematische reviews van gerandomiseerde controle studies die een verontrustende heterogeniteit laten zien. |
| 1b | Individuele gerandomiseerde controle studies (met een smal betrouwbaarheidsinterval) |
| 1b- | Individuele gerandomiseerde controle studies (met een breed betrouwbaarheidsinterval) |
| 1c | Alle of geen gerandomiseerde contole studies |
| 2a | Systematische reviews (met homogeniteit) van cohort studies |
| 2a- | Systematische reviews van cohort studies die een verontrustende heterogeniteit laten zien. |
| 2b | Individuele cohort studie of een gerandomiseerde studie van lage kwaleit (follow up < 80%) |
| 2b- | Individuele cohort studie of een gerandomiseerde studie van lage kwaliteit (follow up <80%/breed betrouwbaarheidsinterval) |
| 2c | ‘ Uitkomstmaten’ onderzoek; ecologische studies |
| 3a | Systematische reviews (met homogeniteit) van case-control studies |
| 3a- | Systematische reviews van case-control studies die een verontrustende heterogeniteit laten zien. |
| 3b | Individuele case-control studie |
| 4 | Casuistiek series (of slechte kwaliteit cohort- en case-control studies) |
| 5 | Mening van de expert zonder een expliciete kritische beoordeling, of gebaseerd op fysiologie*,* databank onderzoek of ‘eerste principes’ |
| \*www.essentialevidenceplus.com/product/ebm\_loe.cfm?show=oxford (site is bezocht op 14 november 2009) | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 3. Categorieën van einddoelen onderverdeeld naar wondtype en evaluatie van de vooraf vastgestelde definities** | | | | |
| **Statistiek** | **Eindpunten** | **Type en aantal ulcera** | **Eindpunten gedefinieerd bij de start van de studie** | **Eindpunten niet gedefinieerd bij de start van de studie** |
|  | **Aantal (%)** |  | **Aantal (%)** | **Aantal (%)** |
| Biomarkers | 14 (4.5) | DFU 3 LU 6 PU 2 Gemengd 3 | 11 (79) | 3 (21) |
| Verandering in wondconditie | 28 (9.0) | DFU 3 LU 16 PU 5 Gemengd 5 | 16 (57) | 12 (43) |
| Circulatie | 6 (1.9) | DFU 0 LU 6 PU 0 Gemengd 0 | 2 (33) | 4 (67) |
| Kosten en gebruikte middelen | 14 (4.5) | DFU 2 LU 9 PU 2 Gemengd 1 | 8 (57) | 6 (43) |
| prestaties van wondbedekkings middelen | 22 (7.0) | DFU 0  LU 12 PU 8 Gemengd 2 | 9 (41) | 13 (59) |
| Tekenen van infectie | 14 (4.5) | DFU 8 LU 2 PU 2 Gemengd 2 | 10 (71) | 4 (29) |
| Kwaliteit van leven | 18 (5.8) | DFU 1 LU 14 PU 2 Gemengd 1 | 11 (61) | 7 (39) |
| Symptomen, tekenen | 41 (13.2) | DFU 6 LU 25 PU 7 Gemengd 3 | 17 (41.5) | 24 (58.5) |
| mate van verkleining van het wondoppervlak | 75 (24,1) | DFU 18 LU 32 PU 19 Gemengd 5 | 40 (53) | 35 (47) |
| Wond sluiting | 53 (16.9) | DFU 18 LU 24 PU 9 Gemengd 2 | 34 (64) | 19 (36) |
| genezingstijd | 28 (9) | DFU 7 LU 14 PU 6 Gemengd 1 | 14 (50) | 14 (50) |
| Totaal aantal einddoelen | 313 (100) |  |  |  |
| Totaal aantal artikelen | 176 |  |  |  |

|  |
| --- |
| **Tabel 4. Nuttige documenten die helpen bij het verzamelen van bewijs** |
| AQUA Institute, [www.aqua-institut.de](http://www.aqua-institut.de) |
| DIN ISO EN 14155-I: ‘Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part I: General requirements’. Part II: Clinical investigation plans’ (edited by Beuth Verlag, http://www.beuth.de) |
| FDA: Guidance for Industry: Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds – Developing Products for Treatment Food and Drug Administration, June 2006 www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071324.pdf |
| FDA Wound Healing Clinical Focus Group. Guidance for Industry: chronic cutaneous ulcer and burn wounds – developing products for treatment. Wound Rep Reg 2001; 9: 258-268 |
| ICH (International Conference of Harmonisation) e.g. Topic E 6: Guideline for Good Clinical Practice in the European Community. (www.ich.org) |
| IQWIG / D: General methods http://www.iqwig.de/general-methods.428.en.html |
| IQWIG / D: Cost-benefit assessment |
| ISPOR guidance www.ispor.org/PEguidelines/index.asp |
| MEDDEV 2, 12-2 May 2004: Medical Devices: Guidance Document – Guidelines on post market clinical follow-up, <http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/files/meddev/2_12-2_05-2004_en.pdf>  MEDDEV 2.7.1. Dec 2009: Guideline on medical devices – clinical evaluation: Guide for manufactures and notified bodies, <http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/files/meddev/2_7_I> rev\_3\_en.pdf |
| Nice/UK: Guideline manual 2009 [www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/developingniceclinicalguidelines/clinicalguidelinedevelopmentmethods/GuidelinesManual2009.jsp](http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/developingniceclinicalguidelines/clinicalguidelinedevelopmentmethods/GuidelinesManual2009.jsp) www.iqwig.de/cost-benefit-assessment.736.en.html |
| SIGN 50: A guideline developer’s handbook (SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network) January 2008, especially the Annex B ‘Key of evidence and grades of recommendations’ and Annex C ‘Methodology Checklist’ www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html |
| The Consort Statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials, [www.consort-statement.org/Mohr,D.Schultz](http://www.consort-statement.org/Mohr,D.Schultz), K.F., Altman, D.G. (for the Consort Group). Lancet 2001; 357: 1991-1194 |
| The Cochrane Collaboration, www.cochrane.org |

|  |
| --- |
| Tabel 5 – Verschillende soorten klinische studies (Nice/UK: Guideline Manual 2009, Apendix M, abbreviations and glossary) |
| **Meta-analyses** |
| Een statistische techniek voor het combineren van de resultaten (‘*pooling’*) van een aantal studies die dezelfde vraag behandelen en dezelfde uitkomstmaten hanteren om zo tot een samenvattend resultaat te komen. Het doel is om precieze en duidelijke informatie te verkrijgen uit een grote dataverzameling. Hieruit kan over het algemeen geloofwaardiger een hypothese bevestigd of verworpen worden dan kijkend naar de studies afzonderlijk. |
| **Gerandomiseerde controle studie (RCT)** |
| Een vergelijkende studie waarin de deelnemers gerandomiseerd worden geplaatst in de interventie- of controle groepen en dan gevolgd worden om zo de verschillen in uitkomstmaten tussen deze groepen te onderzoeken. |
| **Cohort studie** |
| Een retrospectieve of prospectieve follow-up studie. De proefpersonen die gevolgd worden, zijn onderverdeeld op basis van of ze wel of niet zijn bloot gesteld aan een bepaalde risicofactor of interventie. Een cohort studie kan vergelijkend zijn, in dat geval worden 2 groepen of meer geselecteerd op basis van hun verschillen in blootstelling aan de desbetreffende interventie. |
| **Prospectieve cohort studie** |
| Een observatie studie die uit gaat van een groep (cohort) patiënten en hun vooruitgang volgt door de tijd en daarbij de gewenste uitkomstmaat meet zoals ziekte of mortaliteitscijfers, om zo vergelijkingen te kunnen maken tussen de verschillende behandelingen of interventies die patiënten hebben ondergaan. Prospectieve groepen worden verworven in het heden en vervolgd in de toekomst. |
| **‘Cross-sectional’ studie** |
| Een observatie van een gedefinieerde groep personen op één enkel tijdstip of tijdsperiode. Dit in tegenstelling tot een longitudinale studie, die een groep personen volgt door de tijd. |
| **Observationele studie** |
| Retrospectieve of prospectieve studie waarin de onderzoeker de natuurlijke gang van waar neemt en met of zonder controle groep (bijvoorbeeld cohort studies en case-control studies) |
| **Case control studies** |
| Een vergelijkende observationele studie waarin de onderzoeker personen selecteert die een bepaalde gebeurtenis hebben meegemaakt (bijvoorbeeld een ziekte ontwikkeld) en personen die niet hebben meegemaakt (controles) en dan data verzamelt om zo een eerdere blootstelling aan een mogelijke oorzaak vast te stellen. |
| **Casuistiek series** |
| Een verslag van een aantal gevallen van een bepaalde ziekte, meestal over het de beloop van de ziekte en de respons op een behandeling. Er wordt hierbij geen vergelijking gemaakt met een patiënten controlegroep. |
| **Casuistiekverslag(‘case report’)** |
| Verslag van één of twee casussen van een bepaalde ziekte, over hetde beloop van de ziekte en de respons op een behandeling. Er wordt hierbij geen vergelijking gemaakt met een patiënten controlegroep. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabel 6. Gebruik van kwaliteitsmarkers in wondmanagement studie** | | |
| **Methodologische checklist** | | |
|  | Verkleinen van potentiële bias in interventie studies (vergroten van de interne validiteit om zo onzekerheid in de schattingen van verwachte kosten en uitkomstmaten te reduceren) | |
| **Gerapporteerde onderzoeken** | **Aanbevolen actie** | **Hoe is dit te gebruiken in wondzorg studies?** |
| Methode: deelnemers | Toelatingscriteria voor deelnemers en de setting en locaties waar de data wordt verzameld. | Dit moet mogelijk zijn in alle studies. Het belangrijkste is om geschikte patiënten met wonden te selecteren in de geschikte conditie voor de onderzoeksvraag in kwestie, met in het achterhoofd dat wonden kunnen verslechteren door de tijd door de onderliggende ziekte. |
| Methode: interventies | Precieze details van de voorgenomen interventies van elke groep en hoe en wanneer ze daadwerkelijk worden toegediend. | Er zijn geen specifieke aandachtspunten voor de wondzorg, alleen is er een breed scala aan interventies die onderzocht kunnen worden (bijv. apparaten, technologieën, medicijnen), afzonderlijk of gecombineerd. Interventies kunnen veranderen gedurende het genezings proces, dus de conditie van de wond OF de fase van wondgenezing moet gedocumenteerd worden. |
| Methode: doelstellingen | Specifieke doelstellingen en hypothesen | Er zouden geen problemen moeten zijn in de verslaglegging van de doelstellingen. Echter, in de opzetfase van het onderzoek moeten de doelstellingen passen bij de onderzoeksvraag en het doel van de interventie (bijv debridement van dood weefsel) |
| Methode: uitkomstmaten | Duidelijk gedefinieerde primaire en secundaire uitkomstmaten en, wanneer van toepassing, alle methodes gebruikt om de kwaliteit van de metingen te vergroten (bijv. meerdere observaties, trainen van beoordelaars) | Deze moeten duidelijk gedefinieerd zijn en beschreven, en gerelateerd aan de interventie (bijv. resolutie van een infectie). Het grootste strijdpunt is gerelateerd aan het feit dat uitkomstmaten vaak slecht gedefinieerd zijn, hetgeen leidt tot matige reproduceerbaarheid. Een intacte huid is op dit moment de meest gebruikte uitkomstmaat, ook waar het niet direct gerelateerd is aan de te onderzoeken interventie. Het trainen van beoordelaars is vooral belangrijk gezien de noodzaak van multicenter onderzoeken om zo een grote onderzoekspopulatie te krijgen. |
| Methode:steekproefgrootte | Hoe de steekproefgrootte is bepaald en, indien van toepassing, uitleg over allevoorlopige analysesafsluitregels | Dit is belangrijk, maar veel onderzoeksgebieden hebben niet genoeg vooraf gaande data waarop zulke berekeningen gebaseerd kunnen worden. Daarom is het essentieel, routine data te verzamelen over de standaard zorg voor het starten van een nieuwe studie. |
| Methode: Randomisatie   1. Genereren van een reeks   2. verborgen toewijzing   1. implementatie | 1. methode gebruikt om een willekeurige reeks toe te wijzen, inclusief beperkende details (bijv blokkeren, stratificatie)  2.methode gebruikt om de willekeurig toegewezen reeks te implementeren (bijv. genummerde containers, centrale telefoon), waarbij duidelijk moet worden aangegeven of de reeks geheim was tot de onderzoekers waren aangewezen.  3.wie de toe gewezen reeks heeft gemaakt, wie de deelnemers heeft ingeschreven en wie de deelnemers heeft toegewezen aan hun groep. | Er zijn geen specifieke aandachtspunten voor wondzorg en essentiële details moeten worden beschreven. Ook al is er nog steeds veel discussie over de juiste variabelen die gebruikt moet worden bij stratificatie, het meest gebruikt zijn ulcus grootte en duur. Gezien de noodzaak tot het uitvoeren van meer multicenter studies, moet men nadenken over het gebruik van stratificatie per centrum. |
| Methode: blinderen (maskeren) | Onafhankelijk of ze wel of geen studiedeelnemers zijn, diegene die de interventies uitvoert, en diegene die de uitkomstmaten beoordeeld, moeten geblindeerd blijven totdat ze toegewezen zijn aan een groep. Als dat gebeurd is, hoe het succes van het blinderen geëvalueerd is. | Vele studies in de wondzorg zijn open studies, aangezien de aard van de interventie blinderen gecompliceerd maakt. Dit benadrukt het belang van het gebruik van geblindeerde beoordelingstechnieken zo objectief mogelijk, om zo de kans op reproduceerbare bevindingen te maximaliseren. De minimale eis is een onafhankelijke evaluatie wanneer blinderen of geblindeerde beoordelingen minder valide zijn in de praktijk. |
| Methode: statische methoden | Statistische methoden gebruikt voor de vergelijking tussen groepen voor de primaire uitkomstmaat; methoden voor additionele analyse, zoals subgroep analyse of aangepaste analyses | Er zijn geen specifieke aandachtspunten voor wondzorg studies. |
| Resultaten: deelnemers stroming | De stroom van deelnemers door elke fase (een diagram wordt sterk aanbevolen). Specifiek voor elke groep, beschrijf het aantal deelnemers, dat gerandomiseerd is toegewezen, die de initiële behandeling hebben gekregen, die de het studieprotocol hebben afgemaakt en die meegenomen zijn in de analyse voor de primaire uitkomstmaat. | Dit is essentieel voor wond studies vanwege de hoge studie-uitval die waarschijnlijk gezien wordt, al helemaal in de lange follow up studies. Dit komt door de vele co-morbiditeit geassocieerd met deze patiëntengroep en de moeilijkheden inherent aan het vasthouden van een strikt protocol over vele maanden. |
| Resultaten: werving | Data die de periode van werving en follow up aangeven | Dit is niet een specifiek probleem voor wondzorg studies, alleen is er wel een debat over de lengte van follow up die nodig is om genezing te bewerkstelligen (zie het gedeelte “studiedesign overwegingen gerelateerd aan wondstudies”) |
| Resultaten: baseline data | Baseline demografische gegevens en klinische karakteristieken van elke groep | Dit zou geen probleem moeten zijn voor wondzorg studies, maar is vaak niet genoeg in detail beschreven: het is in het bijzonder belangrijk in studies met patiënten met een grote mate van co-morbiditeit. |
| Resultaten: aantal geanalyseerd | Aantal deelnemers (denominator) in elke groep en elke analyse en of de analyse was ‘intention to treat’. Geef de resultaten in absolute getallen wanneer uitvoerbaar (bijv 10 van de 20, niet 50%) | Er zijn geen specifieke aandachtspunten voor wond zorg studies in het beschrijven van deze informatie. |
| Resultaten: uitkomstmaten en schatting | Voor elke primaire en secundaire uitkomstmaat, een samenvatting van de resultaten voor elke groep en het geschatte effect omvang en precisie (bijv. 95% betrouwbaarheidsintervallen) | Er zijn geen specifieke aandachtspunten voor wond zorg studies in het beschrijven van deze informatie. |
| Resultaten: aanvullende analyse | richten op multipliciteit door het beschrijven van andere uitgevoerde analyses, inclusief subanalyses en aangepaste analyses. Aangeven welke vooraf zijn gespecificeerd en welke verkennend zijn. | Er zijn geen specifieke aandachtspunten voor wond zorg studies in het beschrijven van deze informatie. Informatie over verbetering wordt doorgaans beschreven. Echter, er is noodzaak om data te includeren over wond verslechtering over de tijd, helemaal wanneer dit deel uitmaakt van het natuurlijke beloop van de onderliggende ziekte of samenhangt met het ontwikkelen van extra symptomen. |
| Resultaten: ongewenste effecten | Alle belangrijke ongewenste effecten en bijwerkingen in elke interventie groep. | Er zijn geen specifieke aandachtspunten voor wond zorg studies in het beschrijven van deze informatie. |
| Discussie: interpretatie | Interpretatie van de resultaten, meenemend de studie hypotheses, de oorzaken van mogelijke bias of onnauwkeurigheden en de gevaren geassocieerd met veelheid van analyses en uitkomstmaten | Dit is vooral heel belangrijk wanneer patiënten zich waarschijnlijk presenteren met een grote mate van co-morbiditeit dat interpretatie kan bemoeilijken. Bias inherent aan wond studies worden later in dit document bediscussieerd. |
| Discussie: Generaliseerbaarheid | Generaliseerbaarheid (externe validiteit) van de onderzoeksbevindingen | Er zijn geen specifieke aandachtspunten voor wond zorg studies in het beschrijven van deze informatie. In de wond gemeenschap heerst er een grote ongelijkheid in de wens voor een hoge interne validiteit voor goedkeuring of vergoedingstudies vergeleken met de pragmatische studies die meer nuttige informatie kunnen leveren voor routine klinische interpretatie. |
| Discussie: overall bewijs | Algemene interpretatie van de resultaten in de context van het huidige bewijs | Er zijn geen specifieke aandachtspunten voor wond zorg studies in het beschrijven van deze informatie. |

**Figuur 1. Verschillende ontwikkelingsfasen voor medische apparatuur en medicijnen in**

**Europa**

|  |
| --- |
| **Tabel 7 – Data nodig voor het demonstreren van gelijkheid tussen hulpmiddelen\*** |
|  |
| **Technisch** |
| Dezelfde gebruiksvoorwaarden |
| Dezelfde specificaties en eigenschappen (bv. Breukvastheid, Viscositeit, oppervlakte karakteristieken) |
| Hetzelfde design |
| Dezelfde manier van ontplooien (wanneer relevant) |
| Dezelfde operatieprincipes |
| Zie ook de geharmoniseerde normen voor wondverbanden en medische apparatuur (meer informatie is beschikbaar op de EWMA website) |
| **Biologisch** |
| Gebruik dezelfde materialen in contact met dezelfde menselijke weefsels of lichaamsvloeistoffen. |
| **Klinisch** |
| gebruikt voor dezelfde klinische gebruiksvoorwaarden of doel |
| gebruikt op dezelfde lichaamsdeel |
| gebruikt in dezelfde populatie (inclusief leeftijd, anatomie, fysiologie) |
| Dezelfde kritisch relevante prestatie kijkend naar het verwachte klinische effect voor het specifieke gebruiksdoel. |
| \*Volgens MEDDEV 2.7.1 en 2.12/2 (aanbevelingen, niet verplicht bij wet) |

|  |
| --- |
| **Tabel 8. Testbatterij voor medische apparatuur gebruikt bij wond behandeling, om product aanspraken te staven\*** |
| **Technische categorie: in vitro, in vivo, ex vivo** |
| Biocompatibiliteit, product specifieke effecten: bijv. bindende of inflammatoire parameters; antimicrobiële of anti-inflammatoire handelingen, cytotoxiciteit, sensitiviteit, irritatie etc |
| **Klinische stages in de pre-marketing categorie** |
| Verdraagbaarheid en patiënt veiligheid in kleine groepen gezonde vrijwilligers of patiënten (casuïstiek, casuïstiek series, klinische uitvoerbaarheid, onderzoek) Het doel kan zijn onderzoek naar de breedte van doseren en identificatie van bijwerkingen; bepalen van het effect van het product op verschillende weefsel parameters; casuïstiek over verschillende typen chronische en acute wonden (wanneer mogelijk gelieerd aan het specifieke product) |
| Vergelijken van klinische effectiviteit en verdraagbaarheid op een kleine groep patiënten (klinische uitvoerbaarheid studies) |
| Het primaire doel hier is om een nieuwe behandeling te vergelijken met de bestaande standaard therapie. Dit kunnen cohort onderzoeken zijn; gerandomiseerde adequaat krachtige vergelijkings onderzoeken voor klinische effectiviteit in een strikt gedefinieerde populatie; monitoren van bijwerkingen, kosteneffectiviteit, kwaliteit van leven. |
| **Post-marketing surveillance (PMS) of post-marketing klinische follow up (PMCF)** |
| Pragmatische studies die het gebruik in de dagelijkse praktijk weergeven om zo additionele informatie te leveren over de voordelen van het product en diens optimale gebruik (bijv. casuïstiek series, cohort onderzoeken, vergelijkende onderzoeken tussen data uit de dagelijkse praktijk met geregistreerde data, gerandomiseerde vergelijking onderzoeken) |
| \*een voorbeeld van het ontwikkelingsproces; geen wettelijk vereiste. |

|  |
| --- |
| **Tabel 9. Literatuurstudie en -analyse** |
| **Zoekopdracht** |
| 371 hits bij een zoekopdracht in Medline en Embase |
| **Zoektermen/-criteria** |
| De zoekopdracht:  - Gezocht op alle klinische en vergelijkende studies over wonden  - Alleen studies over mensen  - Periode: 2003-september 2009  Sleutelwoorden: chronische wonden, decubitus, veneuze ulcera, diabetische voet ulcera  Onderwerp: interventie, wond management, wondbedekkingsmateriaal, behandeling, hulpmiddelen, (farmacologische) medicijnen |
| **Het onderzoek** |
| 176 artikelen zijn geanalyseerd en ingevoerd in de statistieken over het gebruik van uitkomstmaten |
| **Exclusie criteria** |
| Niet menselijk |
| Reviews |
| Artikelen over een mening |
| Acute wonden (zoals brandwonden etc.) |
| Preventie studies |
| Case reports (indien er niet naar specifieke eindpunten wordt gekeken) |
| Artikelen in buitenlandse talen (tenzij ze bijzonder relevant zijn, dan worden ze vertaald) |
| **Inclusie criteria** |
| Veneuze ulcera, diabetische ulcera en decubitus |
| Onderzoekstudie |
| Vergelijkende studies |
| Behandeling |
| Alleen Engelstalige artikelen (tenzij ze bijzonder relevant zijn, dan worden ze vertaald) |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 10. Bestendigheid en reproduceerbaarheid\*** | | | | | | | | |
| **Statistieken** | **Einddoelen** | | **Bestendig** | | **Bestendig, maar niet reproduceerbaar** | | **Niet bestendig** | |
|  | **No.** | **(%)** | **No.** | **(%)** | **No.** | **(%)** | **No.** | **(%)** |
| Biomarkers en bacteriologie | 14 | (4.5) | 6 | (42.9) | 6 | (100) | 8 | (57.1) |
| Verandering in wondconditie | 28 | (9.0) | 14 | (50) | 9 | (64.3) | 14 | (50.0) |
| Circulatie | 6 | (1.9) | 4 | (66.7) | 4 | (100) | 2 | (33.3) |
| Kosten en gebruik van medische hulpmiddelen | 14 | (4.5) | 8 | (57.1) | 8 | (100) | 6 | (42.9) |
| Resultaten van het wondbedekkingsmateriaal | 22 | (5.8) | 6 | (27.3) | 4 | (66.7) | 16 | (72.7) |
| Tekenen van infectie | 14 | (13.2) | 12 | (85.7) | 11 | (91.7) | 2 | (14.3) |
| Kwaliteit van Leven | 8 | (24.1) | 14 | (77.8) | 14 | (100.0) | 4 | (22.2) |
| Symptomen, tekenen | 41 | (13.2) | 27 | (65.9) | 28 | (103.7) | 14 | (34.1) |
| Mate van reductie | 75 | (24.1) | 64 | (85.3) | 40 | (62.5) | 11 | (14.7) |
| Wond sluiting | 53 | (16.9) | 45 | (84.9) | 30 | (66.7) | 8 | (15.1) |
| Genezingstijd | 28 | (9.0) | 20 | (71.4) | 13 | (65.0) | 8 | (28.6) |
|  |  |  | **Totaal** |  | **Totaal uit de bestendige artikelen** |  | **Totaal** |  |
| **Totaal einddoelen** | **313** | **(100)** | **220** |  | **167** |  | **93** |  |
| **Totaal aantal artikelen geïncludeerd** | **176** |  | 70% |  | 76% |  | 30% |  |
| \*De mate van bestendigheid wordt beoordeeld aan de hand van of er voor de studie gebruik is gemaakt van een vooraf opgesteld protocol, zodat een tweede partij deze en de gebruikte parameters kan evalueren. Reproduceerbaarheid wordt gewaarborgd door bijvoorbeeld het bijvoegen van fotomateriaal waardoor een tweede partij de parameters gebruikt in de studie kan reproduceren (externe verificatie). | | | | | | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 11.Verschillende economische studiedesigns** | | | |
| **Variabele die gemeten moeten worden** | **Expliciete vergelijking van alternatieven?** | | |
|  | **Nee** | **Ja** | |
|  |  | **Type economische studie** | **Uitkomstmaten** |
| **Kosten** | Omschrijving van de kosten |  |  |
| **Uitkomstmaten** | Omschrijving van de uitkomstmaat |  |  |
| **Kosten en uitkomstmaten** | Omschrijving van de kosten en uitkomstmaten | Kosten-effectiviteit analyse | Natuurlijk beloop (als de kans op genezing) |
|  |  | Kosten-nut analyse | Aantal toekomstige levensjaren gecompenseerd voor de mate van kwaliteit (‘quality-adjusted life years’) |
|  |  | Kosten-baten analyse | De financiële waarde van de resultaten |

|  |
| --- |
| **Tabel 12. Belangrijke medisch hulpmiddelen in het kader van wond studies** |
| **Patiënt en wond gerelateerd** |
| Tijdsduur bij de clinicus |
| Kosten van de faciliteiten (bijvoorbeeld per poliklinisch bezoek) |
| Diagnostische testen (als een röntgenfoto) |
| Laboratoriumtesten (zoals microbiologisch onderzoek) |
| Wondbekkingsmaterialen, medicijnen en andere wegwerpproducten |
| Reistijd van de patiënt en verzorger \*\* |
| Extra kosten die de patiënt maakt \*\* |
| De verloren werktijd van de patiënt/verzorger \*\* |
| **Gerelateerd aan wondbehandeling** |
| Tijd die een clinicus nodig heeft om de wond zorg materialen te verwisselen |
| Kosten van de faciliteit (klinisch of poliklinisch) |
| Reistijd voor de clinicus (naar het huis van de patiënt) |
| Wondbekkingsmaterialen, medicijnen en andere wegwerpproducten |
| Antibiotica |
| Diagnostische- en laboratoriumtesten |
| Speciale benodigdheden (zoals orthopedische zolen) |
| Reistijd van de patiënt en verzorger\*\* |
| Extra kosten die de patiënt maakt\*\* |
| De verloren werktijd van de patiënt/verzorger\*\* |
| **Kosten verbonden aan intramurale zorg** |
| Aantal opname dagen |
| Wondbekkingsmaterialen, medicijnen en andere wegwerpproducten |
| Antibiotica |
| Diagnostische- en laboratoriumtesten |
| Chirurgische procedures (tijdsduur van de procedure, tijd die het de clinicus kost, gebruik van wegwerpproducten) |
| Kosten van de nazorg |
| Aantal poliklinische controle afspraken |
| Speciale benodigdheden (zoals orthopedische zolen) |
| Extra kosten die de patiënt maakt\*\* |
| De verloren werktijd van de patiënt/verzorger\*\* |
| \*\* afhankelijk van het perspectief van waaruit het onderzoek wordt uitgevoerd (kosten voor de patiënt/clinicus, sociale kosten) |

|  |
| --- |
| **Tabel 13. Een checklist voor een economisch studiedesign** |
| Bevat de studie een expliciete vergelijking van de kosten en uitkomsten van ten minste twee alternatieve interventies? |
| Is het vergelijkingsmateriaal relevant voor de beslissing die genomen dient te worden (is bijvoorbeeld de vergelijkende interventie representatief voor de normale dagelijkse kliniek)? |
| Is het perspectief van waaruit het onderzoek wordt uitgevoerd helder en is dit een relevante invalshoek voor de beslissing? |
| Zijn alle details van het studiedesign consistent met het gekozen perspectief, zoals welke kosten en resultaten worden geïncludeerd? |
| Worden de kosten en resultaten gemeten gedurende een voldoende lange episode, zodat alle belangrijke gevolgen van de nieuwe interventie aan het licht komen? |
| Wordt het kwantitatieve gebruik van medische hulpmiddelen apart weergegeven van de kosten dit gebruik? Zijn alle relevante hulmiddelen bij de analyse betrokken? |
| Zijn de medische hulpmiddelen op gepaste wijze op waarde geschat, geven bijvoorbeeld de prijzen ook adequaat de kosten per gebruik weer? |
| Zijn de uitkomstmaten van de nieuwe interventie goed gedefinieerd en gemeten? Zijn de uitkomstmaten kozen voor de vergelijking van de alternatieven ook klinisch relevant? Worden alle relevante uitkomstmaten in de studie meegenomen? |
| Is het type economische studie (kosten-effectiviteit analyse, kosten-nut analyse of kosten-baten analyse) passend bij de beslissing die genomen moet worden? |
| Worden de alternatieven vergeleken in termen van de toename in kosten per eenheid of uitkomstmaat vergaard? |
| Worden de onzekerheden van het onderzoek adequaat vermeld in de analyse en in de interpretatie van de resultaten? |
| Klopt de interpretatie van de resultaten met het onderzoek, worden bijvoorbeeld alle relevante uitkomsten besproken? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabel 14. Potentiële oorzaken van vertekening (‘bias’)** | | |
| **Type bias (oorzakelijk)** | **Oplossing in de praktijk** | **Toepassing bij wond management** |
| **Selectie bias** |  |  |
| (Alle patiënten die in aanmerking komen voor het onderzoek dienen dezelfde kans op het krijgen van de interventie te hebben. Beide groepen zijn qua baseline karakteristieken gelijk) | Willekeurige en geblindeerde toewijzing van de interventie | Er zijn geen specifieke aandachtspunten voor wond management studies, ook bij deze studies moet er alles aan gedaan worden om geïncludeerde patiënten random in een groep in te delen. |
| **Therapie-bias** |  |  |
| (Alle geïncludeerde patiënten dienen precies dezelfde therapie te krijgen, met als enige uitzondering het verschil veroorzaakt door de interventie) | Deelnemende patiënten weten niet wat ze als therapie ontvangen (geblindeerd).  Clinici (die de interventie toepassen) zijn ook geblindeerd. | De details van een standaard behandeling moeten duidelijk worden gemaakt. Hoewel het wellicht moeilijk waar te maken is hoort bij een RCT een zo hoog mogelijk niveau van blindering gehandhaafd te worden. Een dubbel blinde studie uitvoering is vaak te lastig, maar enkelvoudig geblindeerde (of onafhankelijke) evaluatie van de uitkomsten is een verplichting (zeker als de studie niet geblindeerd is). Gestreefd dient te worden naar een geblindeerde analyse van de gegevens. |
| **Bias door verval in de tijd** |  |  |
| (Er horen geen verschillen te zijn tussen beide groepen wat betreft het aantal patiënten die uit de studie vallen of de karakteristieken van patiënten die uitvallen vergeleken met de karakteristieken van patiënten die geïncludeerd blijven) | Alle groepen worden even lang vervolgd  Het aantal uitvallers is in beide groepen niet hoog  Beide groepen dienen een gelijkwaardig aantal overgebleven patiënten voor de analyse te hebben (en tevens moet dit gelijkwaardig zijn aan de baseline) | Wondstudies hebben, door de kenmerken van de doelgroep, vaak een hoog gehalte aan uitvallers tijdens de studie. Deze gegevens dienen gerapporteerd te worden.  Door het gebruik van voorbereidende (‘run-in’) periode om de veranderingen in wondstatus in kaart te brengen kan de homogeniteit van de groepen verhoogd worden en het aantal uitvallers verminderd. Studies met lange interventie periodes dienen bij het rekruteren van deelnemers rekening te houden met een potentieel aantal uitvallers. |
| **Detectie bias** |  |  |
| (De uitkomstmaten moeten objectief [en met de mogelijkheid tot herhaling] meetbaar zijn of de onderzoekers moeten geblindeerd zijn voor de gegeven therapie) | Uitkomstmaten worden precies gedefinieerd  Valide en betrouwbare methode om de resultaten te meten zijn voorhanden  De lengte van de follow-up is voldoende om de resultaten in kaart te brengen  Onderzoekers (die de uitkomstmaten onderzoeken) zijn geblindeerd voor de initiële toegepaste therapie  Onderzoekers zijn geblindeerd voor andere belangrijke invloedrijke of prognostische factoren | Alle uitkomstmaten/einddoelen dienen precies gedefinieerd te worden, met daarbij adequate follow-up periodes waarmee het aantal recidieven kan worden opgemerkt.  Degene die de resultaten evalueren dienen geblindeerd te zijn voor de interventie waar dit mogelijk is.  Het risico op een bias door selectie op gezondheid moet worden gezien in termen van generaliseerbaarheid van de bevindingen |
| **Publicatie bias** |  |  |
| (Alle gegevens dienen beschikbaar gemaakt te worden middels publicatie) | Alle onderzoeksresultaten behoren onderworpen te worden aan een ‘peer review’ evaluatie om vervolgens beschikbaar gemaakt te worden voor het algemene publiek | De kans bestaat dat er een substantieel aantal van de studies aangaande wond interventies niet gepubliceerd zijn of niet beschikbaar zijn via de geïndexeerde tijdschriften |
| **Uitvoering van de studie en analyse van de gegevens** |  |  |
|  | Idealiter is er sprake van onafhankelijke uitvoering van de studie, onafhankelijke analyse van de gegevens en wordt de rapportage daarvan ook onafhankelijk verricht. | Ook in de wond management studies is er geen reden om dit niet toe te passen. |

|  |
| --- |
| **Tabel 15. Een lijst van veelvoorkomende methodologische fouten in trials naar wondbekkingsmaterialen** |
| Te weinig gevalideerde subjectieve evaluaties |
| Tekortschietende beschrijving van objectieve of subjectieve meetmethodes |
| Afwezigheid van vergelijkbare uitgangswaarden (‘baselines’) voor de patiëntengroepen |
| Ontbreken van blindering bij de evaluatie van de primaire uitkomstmaten |
| Gebruik van incorrecte randomisatie methoden |
| Slecht gedefinieerde primaire of secundaire einddoelen |
| Het aantal geïncludeerde patiënten is niet gebaseerd op een a-priori berekenende steekproefgrootte |
| De methode voor randomisatie wordt gebrekkig of niet beschreven |
| De evaluatie van de uitkomstmaten is niet volledig objectief |
| De verstreken tijd tot wondgenezing is niet als primaire uitkomstmaat geëvalueerd |
| De ‘intentie voor behandeling’ analyse is niet toegepast |
| Er is geen gebruik gemaakt van enkelvoudige wonden ter referentie |
| Heterogeniteit van de studiepopulatie |
| Het aantal uitvallers tijdens de studie of de redenen ervoor worden niet genoemd |
| De specificaties van adjuvante therapieën ontbreken (als compressie therapie verbanden of drukontlasting bij neuropathische’ ulcera) |
| Kleine steekproefgrootte in combinatie met meerdere uitkomstmaten |
| Het weergeven van meerdere uitkomstmaten op meerdere tijdsstippen (dit verhoogd de kans op een type 1 fout) |
| Overall slechte rapportage van de studie |

|  |
| --- |
| **Tabel 16. Checklist voor doelen en uitkomstmaten in klinische trials** |
| **Doelen** |
| Worden de zowel de te onderzoeken interventie als de controle interventie (vaak de huidige standaard zorg) in detail beschreven? |
| Wordt de patiënten doelgroep helder gespecificeerd? |
| Wordt de mate van voordeel van de interventie op een bepaalde uitkomstmaat, en het bijbehorende tijdsframe, gespecificeerd? |
| Wordt de primaire uitkomstmaat, inclusief hoe en wanneer deze wordt gemeten, gespecificeerd? |
| Zijn er secundaire uitkomstmaten even gedetailleerd vooraf gedefinieerd? |
| Zijn de uitkomstmaten klinisch relevant, objectief (waar wenselijk) en ondubbelzinnig? |
| Kunnen de uitkomstmaten bij elke patiënt gemeten worden en is het mogelijk de onderzoekers te blinderen voor de gegeven therapie? |
| Is de studie duidelijk over de het aantal metingen en de duur van het onderzoek naar de uitkomstmaten? |
| Is er een speciale planning, vanuit een statisch oogpunt, gemaakt indien er meerdere uitkomstmaten gemeten gaan worden? |
| Als de uitkomstmaat een vervangende uitkomstmaat is, zal het dan adequaat het hoofddoel weergeven? En is er een indicatie over hoe een voordeel geobserveerd bij de vervangende uitkomstmaat zich laat vertalen tot een voordeel van het hoofddoel? |
| (Referentie; Appendix B, Quality of Literature, ECRI Study Quality Assessment Instrument, Negative Pressure Wound Therapy Devices, [www.ecri.org](http://www.ecri.org)) |