

Uitkomstmaten in gecontroleerde en vergelijkende studies naar niet-helende wonden

Aanbevelingen om de kwaliteit van het bewijs in wond management te verbeteren

Ondanks de algehele opvatting dat de klinische geneeskunst evidence-based dient te zijn, is dit binnen de wondzorg lastig in praktijk te brengen door onduidelijkheid over de waarden van de verschillende manieren van wondzorg. Om in dit probleem aan te pakken heeft de European Wound Management Association (EWMA) een 'Patiënt Outcome Group' (POG) opgericht, met als doel het opstellen van aanbevelingen over het juist verzamelen van klinische gegevens op het gebied van wondzorg. In dit document, door de POG geschreven en afgegeven door het JWC, staan criteria genoemd voor het produceren van strikte resultaten in zowel gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) als klinische studies, en wordt beschreven hoe een uitgevoerde studie consistent en reproduceerbaar kan zijn.

Een EWMA Patient Outcome Group Document



Disclaimer

EWMA and Journal of Wound Care hold no responsibility for possible variations from the original document, *Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds:*

Recommendations to improve the quality of evidence in wound management, J of Wound Care, June 2010

Inhoud

Achtergrond

Evidenced-based practise

Aard en omvang van het probleem voor het wond management; vanuit een klinisch perspectief

Aard en omvang van het probleem voor het wond management; perspectieven van de beleidsmaker en het gezondheidszorgsysteem

Aard en omvang van het probleem voor het wondmanagement; vanuit het perspectief van de industrie

De strekking van het initiatief

Doel van het document

Hoofdstuk 2: Verschillende vormen van bewijs die vereist worden door de verschillende autoriteiten

Verschillende vormen van bewijs; vanuit een klinisch wetenschappelijk perspectief

Verschillende vormen van bewijs; vanuit het oogpunt van de medische industrie

Hoofdstuk 3: Evaluatie van de uitkomstmaat

Etiologie van, en de standaard zorg bij, niet-helende wonden

Bepaling van de uitkomstmaat

Klinische uitkomstmaten versus surrogaat-uitkomstmaten

Hoofdstuk 4: Resultaten – uitkomstmaten in RCT's en vergelijkende studies over niet helende wonden

Achtergrond en onderzoeksmethoden voor de evaluatie van uitkomstmaten

Algemene bevindingen

Resultaten gerelateerd aan wondgenezing (wondsluiting, verkleining van het wondoppervlak en genezingstijd).

Wondsluiting

Mate van verkleining van het wondoppervlak

Genezingstijd

Verandering van de conditie van de wond

Biomarkers

Infectie

Resultaten bij de patiënt als geheel

Symptomen en tekenen

Kwaliteit van leven

Kosten en gebruik van medische hulpmiddelen

Hoofdstuk 5: Vertekening van de prestatiegegevens en het interpreteren van uitkomsten

Vertekeningen in de prestaties welke de uitkomst/evaluatie kunnen beïnvloeden

Overwegingen over een studiedesign wat toepasselijk is voor wondstudies

Hoofdtuk 6: Samenvatting

Hoofdstuk 1: Achtergrond

Niet helende wonden vormen een significant probleem binnen de gezondheidszorg wereldwijd. In de huidige wereld zal bijna 1-1.5% van de populatie tijdens zijn leven ooit problemen ondervinden van een lastige wond. Daarnaast is wond zorg kostbaar; in Europa bijvoorbeeld zijn de gemiddelde kosten per episode €6.650 voor been ulcera en €10.000 voor voet ulcera, wat gelijk staat aan 2-4% van het totale gezondheidszorg budget. Verwacht wordt dat deze kosten in de toekomst, met een toenemend aantal ouderen en diabetes patiënten in de populatie, nog zullen stijgen.

Er is dan ook grote behoefte om de huidige wond zorg strategieën en -behandelingen te herzien om zodoende de zorgwaarde in een kost-effectieve en efficiënte manier te reduceren. Zo kunnen bijvoorbeeld zowel de morbiditeit als de gezondheidszorg kosten significant verminderd worden als risicopatiënten eerder worden herkend en adequate interventies worden ingezet voordat de wond verslechterd en complicaties optreden. De vraag is dan echter; welke interventies, technologieën en materialen zijn de best beschikbare?

Er blijft onduidelijkheid over de klinische waarde van de verschillende behandelingsstrategieën binnen de wondzorg. Er is daarom behoefte om op andere manieren bewijs voor de interventies bij deze patiënten groep te vergaren. Cochrane heeft hiervoor een grens gesteld aan de hoogte van het vereiste niveau van bewijs. De Cochrane Wound Group is van mening dat de gestandaardiseerde methode van 'randomised controlled trials' (RCTs) gebruikt kan worden voor onderzoek bij deze patiënt populatie: '...het is onduidelijk waarom het kritisch evalueren van wond zorg behandelingen voor grotere moeilijkheden zal zorgen dan andere gezondheidszorg behandelingen' (Bell-Seyer et al, 2009).

Er bestaat echter verwarring over de beste manier om de effectiviteit van interventies in deze complexe patiëntengroep te evalueren. Dit heeft bij recente reviews over de waarde van verschillende behandelstrategieën voor niet-helende wonden geleid tot methodologische inconsistenties in het primaire onderzoek. Deze inconsistenties worden veroorzaakt door de verschillende adviezen die wettelijke- en vergoedingsinstanties in verschillende landen over de studie opzet en de manieren van interpretatie geven.

In navolging van deze verwarring heeft de European Wound Management Association (EWMA) een werkgroep opgericht, de Patiënt Resultaten Groep, welke als hoofddoel heeft om herzien pan-Europese aanbevelingen over het verzamelen van bewijs (in de vorm van klinische gegevens) in deze patiëntengroep te implementeren. De groepsleden zijn terug te vinden in tabel 1.

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

Evidenced-based practise

Sinds medio de 20^e eeuw wordt er steeds meer nadruk gelegd op het belang van het uitvoeren van medische handelingen die door wetenschappelijk bewijs voldoende in hun werking ondersteund worden. De term ‘bewijs’ wordt in dagelijkse conversaties met enige regelmaat toegepast. De Engelse term ‘evidence-based practise’ refereert echter specifiek naar het nemen van een beslissing in de medische kliniek die gebaseerd is op het beste bewijs voorhanden; beroepsbeoefenaars bestuderen daarvoor informatie uit belangrijke stukken in plaats van dat ze enkel vertrouwen op eigen observaties of gewoonten. Sleutelcomponenten voor deze manier van besluitvorming zijn het opstellen van belangrijke klinische vragen en het kritisch op waarde schatten van het niveau en het type bewijs voorhanden. Slechte kwaliteit, tegenstrijdigheden of incompleet bewijs maken het nastreven van ‘evidence-based practise’ moeizamer.

Aard en omvang van het probleem voor het wondmanagement; vanuit een klinisch perspectief

Evidence-based practise is de integratie tussen klinische expertise met het uit systematisch onderzoek voortkomende beste bewijs voorhanden. Er zijn verschillende typen bewijs beschikbaar en hun relatieve invloed op het doorvoeren van veranderingen in de praktijk is hiërarchisch geordend. Bovenaan in deze hiërarchie staat het bewijs wat voorkomt uit goed uitgevoerde meta-analyses van meerdere goed uitgevoerde RCTs, wat door velen wordt gezien als het meest sterke bewijs waarop veranderingen in de kliniek kunnen worden gebaseerd (tabel 2).

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 controle 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 kwaliteit (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	Casuïstiek 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)

De onderzoeksvraag die relevant is voor beroepsbeoefenaren is als volgt; welke types interventies, technologieën en materialen zijn, vanuit één enkele patiënt of een groep patiënten gezien, de beste keus als primair de focus op wondgenezing en het vermijden van complicaties ligt?

Middels initiatieven als het CONSORT initiatief over RCT's (www.consort-statement.org), hebben klinici en medische wetenschappers zich geconcentreerd op het verhogen van de kwaliteit van het beschikbare bewijs over een bepaalde interventie om zo betere uitkomsten voor de patiënt te verkrijgen. Systematische reviews hebben aangetoond dat er substantiële tekortkomingen zijn in de kwaliteit van klinisch onderzoek, zodanig dat alle betrokkenen bij deze studie zich geroepen voelen om de kwaliteit van het geleverde werk te verbeteren (www.cochrane.org, www.nice.org.uk).

Trials in de wondzorg moeten zich, waar mogelijk, houden aan wetenschappelijk opgestelde richtlijnen voor het juist uitvoeren en rapporteren van klinische studies. Echter, binnen de wondzorg is er een schaarste aan bewijs van hogere kwaliteit, omdat de studieresultaten vaak gebaseerd zijn op inadequate steekproefgroottes, te korte follow-up periodes, niet random geselecteerde behandelgroepen, niet-geblindeerde uitkomsten en matig omschrijvingen van controle groepen en huidige interventies. Deze imperfecties geven weer waar de knelpunten bij het uitvoeren van wond management studies voor klinici en wetenschappers zich vooral bevinden.

Het grootste knelpunt bij wond studies is de vergelijkbaarheid van de geïncludeerde patiënten onderling, omdat velen van hen oud en kwetsbaar zijn en veel andere ziekten hebben. Daarnaast is het discutabel of de ervaringen en expertise, verkregen middels de farmaceutische meetmethode voor efficiëntie, ook direct toepasbaar is op wondbedekkingsproducten of medische apparatuur. De uitgebreide definitie van Sackett (1996) is mogelijk meer relevant voor het gebied van wondzorg. Deze oppert dat evidence-based medicine niet gelimiteerd dient te worden door alleen bewijs uit RCT's en meta-analyses te benutten, maar dat andere typen van goede externe bewijsvoering ook worden nageslagen om een antwoord op de klinische vraag te verkrijgen. Hierbij zijn prospectieve

cohort studies in het bijzonder mogelijk raadzaam om te exploreren, zeker als kosten en het gebruik van medische hulpmiddelen belangrijke uitkomstmaten zijn.

Aard en omvang van het probleem voor wond management; perspectieven van de beleidsmaker en het gezondheidszorg systeem

Twee aandachtspunten zijn vooral van belang als men vanuit het perspectief van het gezondheidszorg systeem als geheel naar de problemen voor wondmanagement kijkt.

Het eerste punt van aandacht is, voor het verkrijgen van wettelijke goedkeuring, of een bepaald product of interventie veilig en effectief is als deze wordt gebruikt volgens voorschrift. In de 'Medical Devices Directive MDD 93/94/ECC' worden wondzorg producten geclassificeerd aan de hand van de risico's die ze vormen voor de patiënt, waarbij verschillend per klasse overeenstemmende evaluatiemethoden en dataverzameling worden vereist. De richtlijn schrijft over het vergaren van klinische gegevens omtrent het product voor het verkrijgen van wettelijke goedkeuring, maar het gaat niet in op de vereisten voor het krijgen van vergoeding voor het product.

Ten tweede wordt gekeken naar of het product of de interventie kosteneffectief is, met als achtergrond gedachte het steeds krappere wordende gezondheidszorg budget. Bij deze vraag draait het om de mate van vergoeding en betaling. Wettelijke goedkeuring van het product is een voorwaarde voor het verkrijgen vergoeding, maar het houdt niet in dat de technologie ook per definitie vergoed wordt. Hiervoor is onderzoek middels vergelijkende trials noodzakelijk, waarvoor per land moet gekeken worden naar het beste vergelijkingsmateriaal, wat ook tussen Europese landen kan variëren.

In Europese landen zijn de vereisten voor het verkrijgen van wettelijke goedkeuring doorgaans uniform. Alvorens een nieuw wond management product de CE markering ontvangt wordt vereist dat de veiligheid hiervan is bewezen en dat het voor de indicaties presteert zoals aangegeven. Daarbij moeten alle potentiële negatieve gevolgen in kaart gebracht zijn. Het niveau van het vereiste bewijs is afhankelijk van het type product. Over het algemeen zijn de eisen die aan het bewijs worden gesteld strenger indien het gaat om een geheel nieuw product of bijproducten met een hoger potentieel risico. In de VS geldt een overeenkomstig principe, maar sommige details voor het goedkeuringsproces zijn anders. Zo hangen de gestelde eisen aan het kwaliteitsniveau van het bewijs voor het verkrijgen van wettelijke goedkeuring af van of het product substantieel gelijkwaardig is aan een bestaand product (510K route), of substantieel verschillend (PMA route). De PMA route vergt meestal het niveau van bewijs wat geleverd wordt door een RCT met 'genezing' als eindpunt. Het medische hulpmiddel waarmee de interventie in studieverband vergeleken wordt kan per continent verschillen; sommige autoriteiten accepteren bijvoorbeeld de resultaten van een op placebo gebaseerde trial als bewijs (zoals het gebruik van saline gazen als vergelijking), terwijl anderen de voorkeur geven aan een vergelijking met de huidige beste klinische interventie voorhanden.

De vereisten voor het verkrijgen van vergoeding verschillen tussen landen binnen Europa en tussen Europa en de VS. Indien er meerdere geldschieters betrokken zijn kunnen de vereisten ook nog verschillen tussen deze groepen. Over het algemeen is het verkrijgen van vergoeding een proces met twee fasen.

Ten eerste, om voor vergoeding ('dekking') in aanmerking te komen, is het nodig dat een product of technologie veilig en effectief is gebleken na vergelijking met de huidige standaard. Tegenwoordig vergt de beslissing tot het geven van financiële vergoeding het hoogste niveau van bewijs

(verkrijgbaar middels een RCT), zelfs als deze vorm van bewijs geen vereiste is voor het verkrijgen van wettelijke toestemming voor de interventie.

Als een product in aanmerking komt voor financiële vergoeding, volgt als tweede fase het vaststellen van de hoogte van het bedrag. Deze beslissing kan meestal niet worden gemaakt op basis van alleen klinisch bewijs, maar vergt tevens een kosteneffectiviteit of kosten-nut analyse.

Helaas zijn er weinig goede klinische (tabel 3) of economische studies binnen de wondzorg. Recente reviews hebben aangetoond dat er weinig tot geen overtuigend bewijs is van een significant verschil in genezingstijd of reductie van de wondgrootte(in percentage) tussen patiënten die behandeld zijn met een traditioneel of modern wondbedekkingsmateriaal. Helaas blijkt een conclusie als deze geen uitzondering. Een aantal redenen voor het ontbreken van goede kwaliteit studies worden later in dit stuk besproken.

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 wondbedekkingsmiddelen	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	75 (24,1)	DFU 18	40 (53)	35 (47)

verkleining van het wondoppervlak		LU 32 PU 19 Gemengd 5		
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			

Door het ontbreken van goed bewijs in het voordeel van de, vaak duurdere, moderne wondbedekkingsproducten is het lastig deze vergoed te krijgen, zeker als ze vergeleken worden met de ogenschijnlijk goedkopere oudere producten. Wat hierbij echter in gedachte moet worden gehouden is, allereerst, dat het *ontbreken* van bewijs vanuit goede kwaliteit studies is geen bewijs op zich dat er ook daadwerkelijk geen verschillen zijn in de uitkomsten tussen moderne en traditionele wondbedekkingproducten. Daarnaast hoort bij de vraag om vergoeding ook naar kosteneffectiviteit te worden gekeken en niet alleen naar genezingsuitkomsten. Het huidige tekort aan bewijs met betrekking tot de moderne producten brengt een tweetal vragen met zich mee;

- Waarom is in wetenschappelijk wond zorg onderzoek nog niet het in de Cochrane hiërarchie opgestelde niveau van 1a bewijsvoering bereikt?
- Wat zijn relevante uitkomstmaten voor het vergelijken van verschillende behandelstrategieën?

Aard en omvang van het wond management probleem; vanuit het perspectief van de industrie

Vanuit de medische industrie gezien is het lastig dat er veel verschillende gebruikers zijn met behoefte aan klinisch en economisch bewijs – zoals regelgevers, klinici, verzekeringsmaatschappijen en andere betalende instanties – en allemaal stellen ze enigszins verschillende eisen dat bewijs. Vroeger richtte de klinische zorg zich op de passieve aanpak van symptoom bestrijding, met de nadruk op het gebruik van non-actieve topicale middelen als behandeling. Het is pas zeer recent dat het specialisme een ontwikkeling heeft doorgemaakt waardoor het gebruik van meer proactieve, biologische of hightech interventies mogelijk werd (onder andere ook het gebruik van medicatie). Het probleem voor de medische hulpmiddelen industrie is daarnaast dat de vereisten voor een product, net als de standaardzorg, in elk land anders zijn. Over elk wondbedekkingsmateriaal - van katoenen gazen tot antimicrobiële foam -moet informatie over de veiligheid, werking en het therapeutisch voordeel ervan, in vergelijking met de lokale standaard wond zorg, verzameld worden (met behulp van resultaten uit literatuurstudies en/of klinisch onderzoek).

Echter voor veel generieke of 'me-too' producten (nagemaakte producten van wat al op de markt is) is er een snellere weg voor acceptatie mogelijk, namelijk via het principe van 'gelijkwaardigheid'. Daarom is alleen voor producten die significant verschillend zijn van de bestaande, al goedgekeurde, producten vaak een nieuwe vergelijkende klinische studie noodzakelijk.

Een ander probleem is dat onderzoek in de vorm van een RCT duur en tijdrovend is. Slechts weinig wond zorg producten hebben een potentiële marktwaarde die groot genoeg is om zo een investering

te rechtvaardigen. Daarbij remt het snelle tempo van innovatie in wondzorg de stimulans om aan langdurig onderzoek te beginnen. De uiteindelijke kosten van klinisch onderzoek zijn afhankelijk van de verschillende eisen die landen stellen aan het bewijs voor financiële vergoeding. Tevens speelt het verschil in de standaard zorg en andere variaties in de klinische praktijk een rol bij de kosten, aangezien deze effect hebben op de keus van het vergelijkingsmateriaal en de uitkomstmaten. Voor de meeste wondzorgproducten is het niet gewenst om voor elk van deze verschillende markten een aparte klinische studie te verrichten.

De strekking van het initiatief

Complete wondgenezing is vandaag de dag is de meest logische uitkomstmaat bij het evalueren van interventies. Echter, dit is niet de enige gepaste uitkomstmaat die gebruikt kan worden bij wondgenezing studies. Andere eindpunten die overwogen kunnen worden zijn onder andere klinische, tussentijdse en plaatsvervangende uitkomstmaten, zoals de mate van infectie, bacteriële contaminatie, wondpijn, welke middelen er gebruikt worden en de kosten.

Gezien de kosten die een adequaat uitgevoerd, multinationalaal, multi-centra studie met een acceptabele follow-up periode met zich meebrengt, is het van belang voor de wereld van wond management dat er een overeenstemming volgt over een consequente aanpak voor het vergaren van bewijs met geschikte meetmethodes en uitkomstmaten.

Dit document heeft als doel een consequente en reproduceerbare aanpak te definiëren voor het vaststellen, evalueren en meten van geschikte en adequate uitkomstmaten in zowel RCT's als klinische wondstudies binnen het wond management. Hierin worden de klinische knelpunten bij dergelijk onderzoek en moeilijkheden vanuit het medische industrie oogpunt ondervangen. Animale en cellulaire wondmodellen, acute wonden (als traumatische wonden), brand- en chirurgische wonden zijn niet in dit artikel opgenomen. Het genezingsproces van acute wonden verloopt volgens een goed gedefinieerd patroon wat resulteert in complete genezing, waardoor het voor deze wondtypen gemakkelijker is objectief de wondprogressie ten tijde van het genezingsproces in kaart te brengen. Bovendien geldt voor de meeste klinische trials en wond studies waarbij gekeken wordt naar wondbedekkingsmaterialen, -apparatuur of medicijnen, dat 'genezing' het primaire eindpunt is voor zowel acute als chronische wonden.

Producten die streven naar genezing in acute wonden hoeven niet per definitie hetzelfde effect te hebben op chronische, niet-helende wonden. Dit komt door de interactie van vele versturende factoren als co-morbiditeit, het gelijktijdig bestaan van ziekte, exsudaat, een ongezond wondbed, infectie en ischemie. Dit verschil in uitwerking heeft tot gevolg dat dit artikel zich richt op chronische wonden, die vaak worden gedefinieerd als wonden die geen progressie tonen volgens een ordelijk en tijdsafhankelijk proces van genezing (in dit artikel aangeduid met de term 'niet-helend'); alleen de tijdsduur van de wond (in aantal dagen of weken) is geen goede parameter voor het vaststellen van chroniciteit of 'niet-heling'. Het merendeel van de niet-helende ulcera ontstaan bij oudere individuen met onderliggende ziekte(n) en co-morbiditeit. Het is belangrijk om onderscheid te maken tussen wonden die vertraagde genezing vertonen door andere versturende factoren - als verwaarlozing, incompetentie en foutieve initiële diagnose - en wonden waarvan de genezing gecompromitteerd wordt door ongeschikte behandelingsstrategieën en zorg.

Het merendeel van de niet-helende wonden bevindt zich in het onderste deel van het lichaam, voornamelijk in de onderste extremiteiten. Meestal zijn deze niet-helende wonden (waaronder ook complexe en weerbarstige gevallen) beenulcera, decubitusulcera (door druk ontstaan), of van

neuropathische origine. In dit document ligt de nadruk op beenulcera (veneus, arterieel en gemixt), decubitusulcera en diabetische voet ulcera.

Doel van het document

Dit artikel geeft aanbevelingen over het verkrijgen nauwkeurige uitkomsten bij studies binnen het wondmanagement. Daarnaast beschrijft het een consistente en reproduceerbare studieopzet voor het uitvoeren van RCT's en klinische studies binnen deze groep. Het algehele doel wordt bereikt door:

- Het formuleren van aanbevelingen aan farmaceutische bedrijven en bedrijven gespecialiseerd in het vervaardigen van medische apparatuur over het juist verrichten van klinisch of economisch onderzoek om zo hun investering in wetenschappelijk onderzoek binnen wond management te maximaliseren.
- Het aanbieden van een kader aan clinici die:
 - a) klinische studies uitvoeren of evalueren
 - b) klinische gegevens, geschikte uitkomstmaten en behandelstrategieën evalueren om zo het klinische stappenplan van wond zorg te verbeteren.
- Informatie te bieden aan beleidsmakers en instanties die verantwoordelijk zijn voor de evaluatie van nieuwe gezondheidszorg technologieën over de belangrijkste aandachtspunten van onderzoek naar medische hulpmiddelen die in acht genomen dienen te worden als de kracht van het vergaarde bewijs wordt beoordeeld.

Hoofdstuk 2: Verschillende vormen van bewijs die vereist worden door de verschillende autoriteiten

Het bewijs dat vergaard wordt voor de evaluatie van nieuwe of bestaande technologieën kent vele verschillende vormen. Welk type bewijs gewenst is hangt af van het doel dat ermee bereikt dient te worden, bijvoorbeeld goedkeuring voor gebruik op zich, het verkrijgen van een financiële vergoeding of bewijs waardoor het product in de dagelijkse klinische routine opgenomen kan worden.

Veel van de wettelijke- en overheidsinstanties hebben richtlijnen en aanbevelingen opgesteld over het gewenste design van studies, zodat ze ervan verzekerd zijn dat er informatie van hoge kwaliteit wordt aangeleverd als er een verzoek voor goedkeuring of vergoeding wordt ingediend. Meer informatie over deze richtlijnen voor data collectie opgesteld door overheidsinstanties is te vinden via de referenties opgesomd in tabel vier.

Verschillende vormen van bewijs; vanuit een klinisch wetenschappelijk perspectief

In de afgelopen 20 jaar is het concept van EBP steeds belangrijker geworden binnen de gezondheidszorg. Tabel 2 geeft een overzicht van de gradatie van bewijsvoering, welke steeds meer wordt gebruikt om de kwaliteit van het beschikbare bewijs voor klinische besluitvoering op waarde te kunnen schatten. In wondmanagement is er slechts een klein deel van de uitgevoerde RCT's, voornamelijk studies die voor 2003 gepubliceerd zijn, die aan de voorwaarden voor een 1a classificatie niveau voldoen.

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 controle 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 kwaliteit (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	Casuïstiek 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 5 – Verschillende soorten klinische studies (Nice/UK: Guideline Manual 2009, Appendix 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.

Casuïstiek 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.

Casuïstiek verslag ('casereport')

Verslag van één of twee casussen van een bepaalde ziekte, over het beloop van de ziekte en de respons op een behandeling. Er wordt hierbij geen vergelijking gemaakt met een patiënten controlegroep.

Dit geringe aantal is deels te wijten aan een tekort van geobserveerde gegevens vanuit cohort studies, waarop de analyse van de positieve uitkomsten gebaseerd kan worden (zie tabel 5 voor een overzicht van studiedesigns).

Clinici moeten op de hoogte zijn van de voor- en nadelen van verschillende studiedesigns als ze effectief willen onderzoeken welke gezondheidszorg strategie voor welke patiënt in een bepaalde context overwogen dient te worden.

Gezien het feit dat de RCT's in de hoogste kwalificatie categorie van bewijsvoering genoemd staan, is het van belang te achterhalen welke elementen van dit studiedesign het zo kwalitatief goed maken. In tabel 6 doet de CONSORT groep een uitspraak over deze kwaliteitsmarkers van goed uitgevoerde RCT's, en hoe deze toepasbaar zijn in wondzorgstudies. (www.consort-statement.org)

Samengevat zijn dit de belangrijkste aandachtspunten voor het gebruik van RCT's in wond management:

- Het is van essentieel belang dat alle individuen die betrokken zijn bij de datacollectie getraind zijn om hetzelfde protocol te volgen. Zeker in de wond zorg is het belang van één protocol bij onderzoek groot, gezien de variatie in de klinische mogelijkheden voor wond diagnostiek, de variatie in voor wond zorg standaarden in verschillende centra (en tussen verschillende landen) en het grote aantal beroepen dat betrokken is bij wond zorg. Door de toenemende trend van open studies wordt daarnaast het belang van het geblindeerd uitvoeren van de evaluatie onderstreept, hierdoor wordt de robuustheid van het bewijs gewaarborgd.
- De heterogeniteit van de studipopulatie kan in het bijzonder voor moeilijkheden zorgen aangezien er enerzijds de wens is interne validiteit te vergroten door strenge inclusie criteria te handhaven, en anderzijds het klinisch van belang is dat de bevindingen generaliseerbaar zijn naar de grote patiënten groep die geacht wordt van deze wond

management strategieën gebruik te maken. Tot op bepaalde hoogte kan dit probleem verminderd worden door onderscheid in de steekproef aan te brengen op basis van grootte en duur, echter indien de steekproefgrootte voldoende is om generaliseerbaarheid te valideren blijft de voorkeur uitgaan naar het evalueren van de centrale effecten.

- Bij interventiestudies binnen het wond management zorgt het feit dat een wond, naast verbeteren of genezen, ook kan verslechteren (vaak als gevolg van onderliggende aandoening(en)) voor niet representatieve waarden in het 'optreden van complicaties' tijdens de langdurige interventies en follow-up.
- Bij het uitvoeren van een RCT in de pure vorm dient een interventie onderzocht te worden tot het primaire einddoel van de studie is bereikt. In wond management kan dit voor problemen zorgen als uit de presentatie van het wondbed en bijkomende symptomen blijkt dat de studie-interventie niet meer de meest geschikte behandeling is – ondanks dat het primaire einddoel (als 'genezing') nog niet is bereikt.

Het meest belangrijke element voor het verkrijgen van bewijs in wond zorg is de keuze en definitie van de uitkomstmaten. Hierover leest u later in dit document meer.

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 genezingsproces, 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.	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

	meerdere observaties, trainen van beoordelaars)	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 alle voorlopige analyses afsluitregels	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 3. 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 toegevoegde 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 subgroup 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	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.

	toegewezen, die de initiële behandeling hebben gekregen, die de het studieprotocol hebben afgemaakt en die meegenomen zijn in de analyse voor de primaire uitkomstmaat.	
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 comorbiditeit.
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 wondzorg 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 wondzorg 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 wondzorg 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 wondzorg studies in het beschrijven van deze informatie.
Discussie: interpretatie	Interpretatie van de resultaten, meenemend de studie hypothesen, 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 comorbiditeit 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 wondzorg studies in het beschrijven van deze informatie. In de wond gemeenschap heerst er een grote ongelijkheid in de wens voor een hoge interne

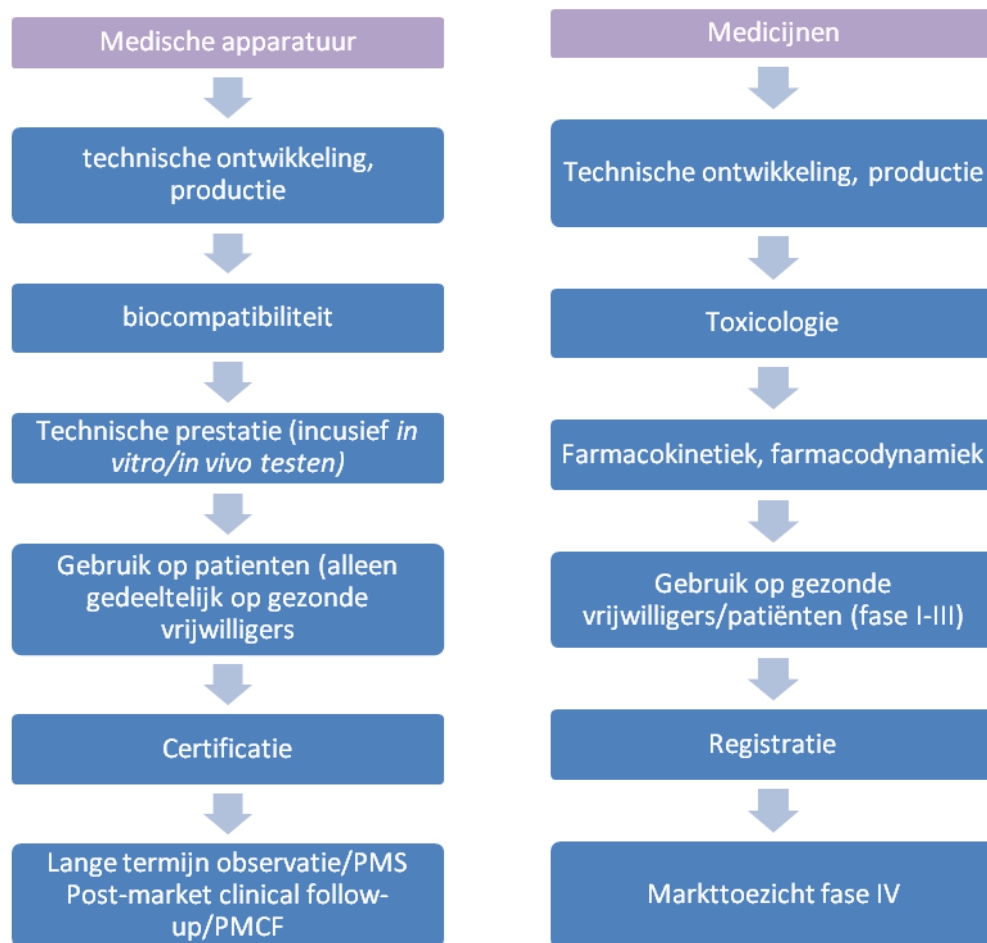
		validiteit voor goedkeuring of vergoedingstudies vergeleken met de pragmatische studies die meer nuttige informatie kunnen leveren voor routine klinische interpretatie.
Discussie: overall bewijs	Algemene interpretatie van de resultaten in de context van het huidige bewijs	Er zijn geen specifieke aandachtspunten voor wond zorg studies in het beschrijven van deze informatie.

Verschillende vormen van bewijs; vanuit het perspectief van de medische industrie

Voor de medische industrie worden de eisen waaraan het bewijs dient te voldoen bepaald door de wensen van overheids- en vergoedingsinstanties en andere geldschieters. Als er een nieuw product ontwikkeld wordt is er ook intern behoefte aan bewijs, welke de fasen van het ontwikkelingsproces weergegeven. In de rechter kolom van figuur 1 wordt een typisch farmaceutisch model met de verschillende onderzoeksfasen voor het ontwikkelen van medicijnen weergegeven. Deze procedure is niet te vergelijken met de ontwikkelingsfasen van medische apparatuur, welke is weergegeven in de linker kolom.

Figuur 1. Verschillende ontwikkelingsfasen voor medische apparatuur en medicijnen in

Europa



De testen voor de biocompatibiliteit van medische apparatuur worden beschreven in wettelijke en verplichte normen (ISO EN DIN 10993). De eisen die gesteld worden aan toxologisch onderzoek hangen af van de bestemde gebruikersvorm van desbetreffende medische interventie (bijvoorbeeld invasief/niet-invasief, locatie en duur van gebruik).

Voor het verzamelen van klinische gegevens voor de wettelijke goedkeuring kan gekozen worden uit de 'literatuurstudie route' en/of de 'route van wetenschappelijk onderzoek'. Voor bepaalde producten heeft het verkrijgen van informatie via een literatuurstudie de voorkeur; zoals bij fase 1 klinische studies naar implantaten, hierbij is onderzoek met menselijke vrijwillige proefpersonen niet ethisch verantwoord. Voor wond bedekkingsmaterialen die in principe vergelijkbaar zijn met andere producten (zoals generieke of 'me-too' producten) die al op de markt zijn geldt dat zij gelijkwaardig moeten zijn wat betreft de technische, biologische en klinische eigenschappen (zie tabel 7). Ook voor deze producten is de 'literaire studieroute' voor het verkrijgen van bewijs voldoende.

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 ontplooiën (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 hetzelfde 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)

Voor een geheel nieuw product waarvan de werking nog niet goed bewezen en begrepen is, is het verrichten van klinisch wetenschappelijk onderzoek vereist. Dit geldt ook voor medische producten die al erkend zijn maar nu gecombineerd worden met een nieuwe farmaceutische component, zoals wond bedekking materiaal met een nieuw antimicrobieel bestanddeel. Volgens de MDD 93/42/EEC wordt deze laatste groep geclassificeerd als klasse III.

De verschillen in vereisten voor nieuwe producten in vergelijking met de eisen voor medicinale interventies worden ook beschreven in de aanbevelingen en richtlijnen van de Post Market Surveillance (PMS) en de Post Market Clinical Follow-up (PMCF). Indien het gaat om betaling of vergoeding van het product zijn niet zozeer de mate van genezing, maar juist vaak de impact van de

kosten op het totaal budget en/of de kosteneffectiviteit van het product belangrijke uitkomst elementen.

Als een algemeen voorbeeld van een ontwikkelingsproces staat in tabel 8 een mogelijk stappenplan binnen wond management weergegeven.

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.

Bij het plannen, uitvoeren en evalueren van klinisch onderzoek gaan lokale of nationale wetten over de manier van uitvoer vóór op de internationale richtlijnen. Omdat er in verschillende landen verschillende richtlijnen gelden is het van belang op de hoogte te zijn van de gebruikte richtlijn bij het onderzoek. Richtlijnen veranderen van tijd tot tijd, daarom moet de meest recente versie van deze documenten gebruikt worden. Voor een overzicht van internationale regels voor klinisch onderzoek over medische producten, wordt u doorverwezen naar de site van de EWMA.

Stellingen

- Er moet een eenduidige definitie van ‘standaard zorg’ aangenomen worden om het gebruik van gegevens op pan-Europees niveau te kunnen vergemakkelijken
- Er zal heldere terminologie gebruikt moeten worden om de technische eigenschappen van wondbedekkingsmateriaal te omschrijven. Hierdoor zullen er interlandelijke standaarden ontstaan

- De gegevens die verzameld worden om de werking, veiligheid en het therapeutische voordeel van een wondbedekkingsmateriaal vast te stellen moeten uitwisselbaar zijn door heel Europa, om zo veel mogelijk te voorkomen dat landen nogmaals onderzoek ernaar moeten verrichten.
- Zonder de basisgegevens vanuit cohortstudies zijn er slechts beperkte mogelijkheden om RCT's van goede kwaliteit te leveren als de nood hoog is
- Aan onderzoekers is aan te raden voor het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek te werken binnen een bekend kader dat gelijk is aan het kader genoemd in de CONSORT overeenkomst, welke het beste kwaliteit studiedesign per klinische vraagstelling geeft
- Het is van essentieel belang om een consistente en reproduceerbare strategie te definiëren waarmee het vaststellen, evalueren en meten van geschikte uitkomstmaten in RCT's en andere wetenschappelijke studies – zoals cohortstudies, vergelijkende studies over therapieën met geregistreerde gegevens en real-life studies- mogelijk wordt
- De specifieke eigenschappen van een wond product en de redenen voor gebruik horen als een leidraad te dienen voor het kiezen van een uitkomstmaat bij evaluatiedoeleinden en bij het proces van certificatie/vergoeding

Hoofdstuk 3: Evaluatie van uitkomstmaten

Etiologie van, en de standaard zorg bij, niet-helende wonden

De drie grote categorieën van niet-helende cutane ulcera – beenulcera (veneus, arterieel, gemixed), decubitus-/drukulcera en diabetische voet ulcera – kennen verschillende ontstaanswijzen, standaard zorgstrategieën en reacties op therapie. Vandaar dat voor deze drie groepen vaak wordt gekozen voor aparte onderzoektrials.

Niet-helende ulcera kunnen genezen als de patiënt en/of zorgverlener zich houden aan de standaard behandeling/zorg. 'Standaard zorg' refereert aan algemeen geaccepteerde procedures voor wondzorg en de behandeling van eventuele onderliggende ziekten, die niet gelijk is aan de interventie die middels klinische evaluatie onderzocht gaat worden. Er zijn een aantal standaard strategieën bekend over de zorg omtrent chronische cutane ulcera, en meerdere gespecialiseerde werkgroepen hebben richtlijnen voor ulcera gepubliceerd (EWMA position documents, European Pressure Ulcer Advisory Panel/National Pressure Ulcer Advisory Panel [EPUAP/NPUAP] richtlijnen, Cochrane reviews, International Consensus on the Diabetic Foot [IWGDF]). Het is van groot belang dat deze standaard richtlijnen consistent zijn om zo de variabiliteit en de invloed van onderlinge verschillen op het therapeutische effect te minimaliseren.

Standaard zorg protocollen voor niet- helende cutane ulcera omvatten onderwerpen als:

- Drukvermindering
- Het optimaliseren van de algehele conditie
- Ondersteunende voeding, waaronder ook metabole controle (bij diabetes mellitus)
- Handhaven van een vochtig wondbed
- Verwijderen van het geïnfecteerde of necrotiserende weefsel
- Schoonmaken van de wond
- Compressietherapie voor ulcera bij veneuze stase
- Tot stand brengen van adequate bloedcirculatie of perfusie

- Darm- en blaas zorg bij individuen met druk ulcera en een verhoogd risico op contaminatie.

Momenteel wordt de meerderheid van de wond management studies uitgevoerd op basis van de etiologie van de wond. Echter, voor het ontwikkelen van meer gerichte strategieën specifiek voor bepaalde behandelingsfasen (als debridement) is de conditie van de wond (bijvoorbeeld de mate van exsudaat, pijn of necrose) mogelijk een beter inclusie criterium.

De uitdaging in al dit soort studies is het nastreven van heterogeniteit tussen individuele patiënten, bijkomende ziekten, de gezondheidszorgorganisaties en andere verwarrende factoren als de variatie in type, locatie en conditie van de wond. Deze verschillen kunnen niet worden opgelost door simpelweg het aantal inclusies te vergroten.

Hieronder staan per verschillende etiologische achtergrond een aantal van dit soort genezing-gerelateerde uitdagingen in studieverband beschreven.

Beenulcera (inclusief arterieel en gemengd)

Bewijs uit systematische reviews suggereert dat compressie therapie in het bijzonder effectief is bij de behandeling van veneuze beenulcera, echter door het gebruik van het verbandmateriaal wordt observatie van verdere verbetering van de wond bemoeilijkt. Compressietherapie verbetert de wondgenezing slechts tot op zodanige hoogte dat er grote aantallen patiënten nodig zijn om verdere toename in het helingspercentage in studieverband zichtbaar te maken. Om deze grote inclusie aantallen te verkrijgen dienen alle studies naar beenulcera compressietherapie als deel van de standaard zorg te omvatten. Echter, epidemiologische gegevens suggereren dat een toenemend aantal been ulcera niet van puur veneuze oorsprong zijn, maar dat er tot een bepaalde mate ook arteriële ziekte en andere factoren een rol spelen. Helaas zijn er weinig gegevens beschikbaar over het natuurlijk beloop van arteriële en gemengde vormen van beenulcera.

Decubitus ulcera

Het verrichten van studies naar drukulcera is vooral een uitdaging in de oudere populatie met meerdere wonden, uitgebreide co-morbiditeit en lange wondgenezingstijd, waar factoren als drukverlichting, darm- en blaas zorg en voeding van essentieel belang zijn. Er is beperkte informatie beschikbaar over het natuurlijk beloop van deze wonden en welke specifieke factoren hieraan gerelateerd zijn, met name in de oudere populatie.

Diabetische voet ulcera

De standaard behandeling van diabetische voet ulcera is gericht op drukverlichting met daarbij infectie en ischemie management. De uitgebreidheid van co-morbiditeit, infectie, ischemie en de hoeveelheid bij de wond betrokken weefsel bij inclusie zijn de belangrijkste factoren die van invloed zijn op de genezingstijd. De meeste interventiestudies zijn gedaan op het gebied van neuropathische voet ulcera. Het besef dat het merendeel van de ulcera van neuro-ischemische oorsprong is groeit, maar er is slechts weinig bekend over de natuurlijke progressie van dergelijke wonden.

Bepaling van de uitkomstmaat

Een uitkomstmaat wordt gedefinieerd als het te objectiveren einddoel van een evaluatie of studie. Dit einddoel behoort altijd helder geformuleerd worden, zodat het tot resultaten kan leiden middels objectieve en kwantitatieve meetmethoden. Het ondersteunde bewijs, wat duidelijk in het

onderzoek aanwezig moet zijn, dient op een logische wijze gelinkt te zijn aan de studie. De studieresultaten zijn overtuigender als ze gaan over één of een klein aantal helder geformuleerde doelstellingen. Deze doelstellingen behoren het volgende te omvatten:

- Een precieze omschrijving van het voordeel van de interventie, en de duur van dit voordeel
- Een duidelijk time-frame waarin de studie gaat plaatsvinden, waarbij met name rekening is gehouden met hoe snel de voordelen zich mogelijk gaan openbaren
- Een definitie van de patiënten groep waarvoor de interventie voordelig zal zijn.

Het doel van een studie kan zowel een primaire als een secundaire uitkomstmaat zijn. Primaire uitkomstmaten zijn ook wel de focus van de studie. Het verzamelen en meten van gegevens voor de primaire uitkomstmaat zijn van kritisch belang voor de studie, vandaar dat, als de bronnen schaars zijn, deze gegevens prioriteit verkrijgen over de gegevens betreffende de secundaire uitkomstmaat. Een uitzondering hierbij is het verzamelen van informatie over de veiligheid van een interventie, dit heeft altijd hoge prioriteit, ook als de veiligheid op zich niet het onderzoeksdoel van de studie is. Verder is het van cruciaal belang om het aantal missende data in relatie tot het primaire doel te minimaliseren.

Secundaire uitkomstmaten geven de ruimte voor het stellen van ondergeschikte onderzoeksvragen welke, ondanks dat ze wetenschappelijk van belang zijn, voor de onderzochte patiëntengroep minder klinisch relevant zijn. In de meeste RCT's wordt de effectiviteit van de interventie in vergelijking met de gouden standaard als primaire uitkomstmaat onderzocht, terwijl veiligheid (bijvoorbeeld de toxiciteit of bijwerkingen) als secundair resultaat bij het onderzoek naar voren komt. Ook voor het omschrijven van de resultaten van de studie geldt, net als bij de formulering van de einddoelstellingen, dat ze helder en precies gedefinieerd dienen te worden.

Het gebruik van standaard meetcriteria is essentieel voor acceptatie van de resultaten door de klinische gemeenschap.

De gekozen uitkomstmaten moeten klinisch relevant zijn en, indien mogelijk, op een objectieve wijze gemeten kunnen worden. Indien deze objectiviteit niet haalbaar is, is enige controle over de subjectiviteit wenselijk. Zo is bijvoorbeeld het blinderen van de beoordelaars voor de toepassing van de therapie een goede manier om de vertekening ('bias') van de gemeten resultaten te reduceren. De frequentie van het meten van de uitkomst dient vastgelegd te zijn, net als de stappen die ondernomen gaan worden als de gebundelde resultaten lager uitvallen dan verwacht (zoals het aanpassen van de steekproefgrootte). Indien er sprake is van het meten van samengestelde resultaten, dient er van te voren precies vastgelegd te worden welke aspecten daarvan gebruikt gaan worden om de einddoelen te onderzoeken.

Klinische uitkomstmaten versus surrogaat-uitkomstmaten

Interventie studies over cutane niet helende wonden zijn grotendeels gebaseerd op observationele gegevens, waarbij gebruik wordt gemaakt van uitkomstmaten met wisselende mate van reproduceerbaarheid welke zich meestal richten op de conditie van de wond. Vroeger was de meest gebruikte klinische uitkomstmaat (het einddoel dat direct gerelateerd is aan klinische resultaten) de visuele reductie van wondgrootte, meestal gericht op de hoeveelheid intacte huid (volledige genezing).

Tijdens de afgelopen twee decennia is de interesse in de verschillende fasen van wondgenezing toegenomen, met daarbij het ontwikkelen van gerichtere therapieën.

De nieuwe testen en technieken die het verzamelen en analyseren van weefselmateriaal verbeterd hebben, het gebruik van beeldvorming en de wetenschappelijke ontwikkelingen op cellulair en moleculair biologisch niveau hebben het mogelijk gemaakt om meer 'objectieve' parameters te meten (surrogaat-uitkomstmaten). Deze nieuwe parameters zeggen middels een indirect verband zowel iets over de conditie van de wond als de therapeutische interventie die gebruikt is (bijvoorbeeld: mate van exsudaat, pijn, mate van granulatie, resolutie van necrose of infectie). Ondanks dat er nu meer gegevens in de literatuur bekend zijn die het gebruik van testen voor fysiologische- en moleculair biologische veranderingen om de mate van wondgenezing te bepalen valideren, worden deze technologieën nog niet uitvoerig gebruikt in de klinische setting. Een surrogaat-uitkomstmaat wordt gedefinieerd als een fysiek teken of een laboratoriumtest welke direct aangeeft hoe een patiënt zich voelt, functioneert of overleeft, waardoor deze als vervanging voor een klinisch relevant einddoel kan worden toegepast. De veranderingen in de uitkomst van een secundaire uitkomstmaat die door een therapie teweeg worden gebracht, behoren veranderingen in een klinisch relevante setting te weerspiegelen. Een valide surrogaat-uitkomstmaat is gerelateerd aan de uitkomst waarin men geïnteresseerd is, en wordt zodanig in dezelfde mate door de therapie beïnvloedt dat het accuraat het effect van de therapie op de échte uitkomstmaat weergeeft. De uitdaging, vooral bij niet helende wonden, is dat de uitkomstmaten moeilijk te behalen en te behouden zijn. Als het geheel sluiten van de wond de enige gouden standaard zou zijn, zou geen enkele therapie doeltreffend zijn. Echter heeft het gebruik van een niet specifiek einddoel tot gevolg dat niet elke positieve onderzoeksbevinding ook tot een in de kliniek waargenomen relevant voordeel hoeft te leiden.

De ideale uitkomstmaat in, bijvoorbeeld, onderzoek naar debridement (als topicale enzymatische producten) zou het behalen van een gezond, levensvatbaar wondbed (bestaande uit goede kwaliteit granulatie weefsel) moeten zijn. Dit levensvatbare wondbed kan vervolgens als basis voor nieuwe behandelingen dienen, zoals tissue-engineerd huidvervangers en groeifactoren, welke celinteractie of receptor-binding mogelijkheden nodig hebben. Tegelijk zal het wondbed dan ook een goede onderlaag zijn voor huidtransplantaten. Een uitkomstmaat als 'levensvatbaar wondbed' of 'klaar voor transplantaat' in plaats van complete wondgenezing zal mogelijkwijds dus een beter doel zijn bij trials waarbij debridement agentia onderzocht worden.

Zeker als een interventie een ander doel heeft dan wondgenezing (als het onder controle houden van de hoeveelheid exsudaat, wond debridement, het reduceren van pijn, of de mate van granulatie) zijn logischerwijs alternatieve uitkomstmaten dan 'genezing' gewenst. De gekozen primaire uitkomstmaat van een studie dient dus passend bij het doel van de interventie te zijn. Hiervoor is het belangrijk dat het primaire doel van de wondbehandeling/interventie duidelijk in het studieprotocol wordt omschreven, waardoor een rationele uitkomstmaat gekozen kan worden om de waarde van de interventie te meten.

De term 'intermediaire'-uitkomstmaat wordt soms ook in de literatuur gebruikt; bijvoorbeeld om een relatieve verandering in het wondgebied te beschrijven. In dit document zullen we echter alleen spreken van 'surrogaat'-of 'klinische' uitkomstmaten.

Stellingen:

- Het is essentieel dat standaard procedures onderling consistent zijn, waardoor de variabiliteit verminderd wordt en het ware effect van de behandeling kan worden gemeten.

- Er zijn grote cohort studies voor elk wondtype nodig om vast te stellen welke resultaten bereikt worden bij het aanhouden van de standaard zorg, zoals deze wordt omschreven in verschillende internationale en nationale richtlijnen.
- We bevelen het gebruik van een leidraad aan die aangeeft in hoeverre het geobserveerde effect bij een surrogaat-uitkomstmaat het klinisch relevante effect kan weerspiegelen. Tevens dient een uniform stappenplan voor het behalen van resultaten in wondstudies te worden opgesteld en gebruikt. Hierdoor wordt het mogelijk gestandaardiseerd data te verzamelen voor klinisch onderzoek waarmee de effectiviteit van huidige en opkomende technologieën in de wondgenezing geëvalueerd kan worden.
- Ondanks dat het ultieme doel van wondtherapie 'genezing' is, richten veel therapieën zich op één specifiek onderdeel hiervan of op één fase van genezing. In deze gevallen is genezing niet de meest geschikte primaire uitkomstmaat.

Hoofdstuk 4: Resultaten - uitkomstmaten in RCT's en vergelijkende studies over niet-helende wonden.

Achtergrond en onderzoeksmethode voor de evaluatie van uitkomstmaten

In 2002 verscheen er een onderzoeksartikel over wondstudies uit de periode 1982 tot 2002. Er werden in totaal 28.301 publicaties gevonden op het gebied van wondgenezing, een aantal hiervan werden onderzocht. In Medline werden alle artikelen met "wondgenezing" als onderwerp in de titel geselecteerd, wat een totaal 930 geïncludeerde artikelen opleverde. Er werden uitkomstmaten van zowel de klinische als experimentele setting genoemd. Voor informatie over de studies die voor 2003 werden gepubliceerd verwijzen we naar het artikel van Matousek e.a. (2007).

Om helder zicht te verkrijgen over hoe de uitkomstvariabelen van 2003 tot 2009 werden gebruikt, gedefinieerd en geëvalueerd, hebben we een literatuuronderzoek gedaan naar chronische wonden, probleem wonden en ulcera. Ons doel was daarbij te onderzoeken en vast te leggen hoe uitkomstmaten worden gebruikt, de kwaliteit hiervan en de bestendigheid van de gebruikte methoden.

In eerste instantie werden er 50.248 artikelen gevonden, terwijl er op specifieke onderwerpen zoals decubitus, veneus ulcus cruris en diabetische voet ulcera over dezelfde periode 15.495 artikelen werden gevonden.

Om de zoekopdracht naar van belang zijnde artikelen te beperken werden de zoekcriteria verder aangescherpt (tabel 9), waarbij alleen de vergelijkende studies en RTC's werden meegenomen die vanaf 2003 tot september 2009 werden gepubliceerd. Het eerste doel van het onderzoek was het identificeren van variabelen die werden gebruikt in primaire en secundaire uitkomstmaten en te onderzoeken hoe deze waren gedefinieerd, geëvalueerd en gemeten in diverse studies (tabellen 3 en 10).

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 geïnccludeerd	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).

De ingeperkte computer zoekopdracht leverde 371 artikelen op. Hiervan bleken 236 RCT's of vergelijkende studies over veneuze beenulcera, diabetische voet ulcera en decubitus ulcera geschikt voor de evaluatie naar uitkomstvariabelen. Drie deskundigen hebben vervolgens de samenvattingen beoordeeld, in navolging hiervan werden 176 artikelen geselecteerd voor dit onderzoek.

Hiervan gingen er 58 artikelen over diabetische voet ulcera, 69 over been ulcera, 37 over decubitus en 12 over een gemengd type ulcer.

Alle artikelen werden bekeken met het primaire doel van onderzoek naar welke uitkomstmaten, primair of secundair, in de studie gebruikt werden, of ze nu wel of niet helder waren gedefinieerd in het artikel, en de mate van reproduceerbaarheid van de gemeten resultaten op basis van de beschrijvingen in het artikel.

Algemene bevindingen

Ons onderzoek liet zien dat 72 artikelen één enkele uitkomstmaat hadden, 66 hadden één primaire uitkomstmaat en één of meer secundaire uitkomstmaten, 38 artikelen maakten geen onderscheid tussen primaire en secundaire uitkomstmaten. Vele studies richtten zich op meerdere uitkomstmaten. In totaal genereerde dit onderzoek een lijst van 313 verschillende uitkomstmaten/eindoelen.

De uitkomstmaten werden in de volgende categorieën verdeeld, waarbij de percentages van elke categorie aangeven in welke hoeveelheid ze voorkomen in de 313 uitkomstmaten.

- Mate van het verkleinen van het wondoppervlak(24,1%)
- Mate van wondsluiting (16,9%)
- Genezingstijd (9%)
- Verandering in de conditie van de wond (9%)
- Biomarkers en bacteriologie (4,5%)
- Circulatie (1,9%)
- Tekenen van infectie (4,5%)
- Symptomen en andere tekenen (13,2%)
- Prestatie van wondbedekkingsmaterialen (7,0%)
- Kwaliteit van leven (5,8%)
- Kosten en gebruik van medische hulpmiddelen (4,5%)

Deze categorieën werden ontwikkeld in overeenstemming met het doel van dit document, om een samenvattend en volledig beeld te geven van gebruikte uitkomstmaten. Een volledige lijst ingedeeld naar wondtype vindt u in tabel 3 (diabetische voet ulcera, been ulcera, en ulcera van gemengde oorsprong). Zoals boven beschreven werden 'mate van verkleining van het wondoppervlak' en 'wondsluiting' het meest gebruikt als uitkomstmaat.

Een belangrijk deel van de uitkomstmaten(45%) werden niet of onvoldoende gedefinieerd (tabel 3). Zelfs voor een klinisch resultaat als wondsluiting werd in 19% van de gevallen geen heldere definitie gegeven en bij de mate van reductie ontbrak een heldere definitie in 35% van de gevallen.

Als onderdeel van het onderzoek werd de mate van bestendigheid en kracht van de gebruikte meettechniek zoals die in de studies werd gebruikt, geëvalueerd. Deze werd gedefinieerd als een zodanige hoeveelheid kwalitatief goede beschikbare informatie over de meettechniek, dat anderen de datacollectie op identieke wijze zouden kunnen uitvoeren. Als onderdeel van het onderzoek werd tevens de mate van reproduceerbaarheid geëvalueerd. Deze werd gedefinieerd als het hebben van een aantoonbare bron van data (bv foto's of een externe bron betrokken bij de studie voor borging) om de mogelijkheid van validering van de resultaten door een externe bron, middels het herhalen van de studie, te waarborgen.

In 70% van de gevallen werd een gestandaardiseerde of helder gedefinieerde meettechniek gebruikt om de uitkomstmaten te onderzoeken (bv. een computerprogramma in planimetrie of een

gestandaardiseerde evaluatiemethode). Deze werden geacht te voldoen aan de criteria voor een acceptabele mate van bestendigheid. Hiervan voldeed echter 76% niet aan de criteria voor reproduceerbaarheid (tabel 10).

In de volgende paragrafen bespreken we de bevindingen uit ons onderzoek. We stellen procedures voor om enkele van de belangrijke uitkomstmaten te meten zoals deze in de studies over wondgenezing worden gebruikt.

Uitkomstmaten gerelateerd aan wondgenezing (wondsluiting, verkleining van het wondoppervlak en genezingstijd)

• Wondsluiting

Intacte huid is in veel klinische proeven gebruikt als meetbaar eindresultaat, terwijl 'genezing' een logisch einddoel is wat direct verbonden is aan de wijze van handelen van de interventie die we onderzoeken. Er wordt al enige tijd gediscussieerd over definities voor 'genezing' als een klinische uitkomstmaat. Recente aanbevelingen van de FDA ondersteunen echter de zienswijze dat de volledige wondsluiting van een chronische wond het meest betekenisvol is als klinisch einddoel. Dit wordt gedefinieerd als: huid reepithalisatie zonder drainage- of verbandbenodigdheden wat bevestigd is middels twee onderzoeken met twee weken tussentijd.

In het huidig onderzoek werd 'wondsluiting' het meest gedefinieerd met 'volledige epithalisatie zonder drainage en zonder de noodzaak van aanvullende verbandmiddelen'. Andere definities waren: 'schone en gezonde wond zonder afvloed', 'intacte huid gedurende drie maanden' en 'volledige wondsluiting'.

In bijna alle studies met wondsluiting als een uitkomstmaat werden één of meer controles op de onderzoekslocatie uitgevoerd om de genezing te bevestigen. In 15,4% van de gevallen was de periode tussen de controles minder dan drie maanden, terwijl bij 38,5% precies 12 weken (drie maanden) werd aangehouden en bij 46,2% meer dan een periode van 12 weken tussenpauze werd toegepast, oplopend tot 71 weken. Wat voldoende tussentijd is om te bepalen of een wond als genezen kan worden beschouwd, in tegenstelling tot het niet aan de interventie gerelateerde weer open gaan of recidief van de wond, dient nog altijd helder te worden gedefinieerd. Met betrekking tot bestendigheid en reproduceerbaarheid had 85% van de gevallen een voldoende mate van bestendigheid maar was in 67% het valideren middels herhaling niet mogelijk. De resultaten van deze studies konden niet worden bevestigd door een onafhankelijke bron of foto.

Een mogelijk nadeel van het gebruik van volledige genezing als primaire uitkomstmaat is dat het, onder bepaalde omstandigheden, niet het meest geschikte of wenselijke resultaat is bij de medische interventie die wij onderzoeken (bijvoorbeeld bij maligne ulcera).

• Mate van verkleining van het wondoppervlak

Momenteel loopt er een discussie over het nut van het gebruik van de mate van verkleining van het wondgebied als primair studie einddoel omdat 'het klinische nut van toenemende verandering van wondomvang niet is vast gesteld'. Enkele studies hebben echter aangetoond dat verkleining van het wondgebied in een specifiek tijdspanne een aanduiding kan zijn voor het bereiken van volledige genezing in de toekomst. De discussie spitst zich toe op het definiëren van de minimale wondverkleining die nog als klinisch relevant kan worden beschouwd. De tijd die nodig is om die verkleining bereiken is ook van groot belang.

Bij de gekozen mate van verkleining moet men zowel rekening houden met de foutmarge van de gekozen meetmethode als met de beginomvang van het ulcer. Een bijzonder gegeven is dat de chronische wond genezingsprocessen niet lineair verlopen. De aanname dat wonden via een lineair verloop genezen is voornamelijk gebaseerd op studies over acute wonden.

De beginomvang van de wond en de afmetingen van de wond zouden geen betrouwbare indicatoren zijn om chronische wondsluiting te voorspellen, omdat de factoren die genezing beïnvloeden of vertragen verschillend en onvoorspelbaar zijn.

Chronische wonden kunnen op elk stadium van het genezingsproces 'traag' of 'rustend' (statisch)

worden. Margolis en anderen (1993) stelden dat de mate van genezing fluctueert gedurende de eerste paar weken van de behandeling en zij waarschuwden dat, terwijl de oorspronkelijke mate van genezing een aanduiding kan zijn voor de gehele genezing (bij sommige wonden), dit niet kan worden doorvertaald naar een berekening van de precieze tijd die nodig is voor de gehele genezing. Ook bij kleinere wonden overtreft de procentuele verandering in wondoppervlak per tijdseenheid de mate van uiteindelijke genezing. Een voorspelling over de totale genezing op grond van de procentuele verandering in wondoppervlak per tijdseenheid kan dus onnauwkeurig zijn. In een recente review over technieken voor het meten van wondoppervlak en -volume zijn de klinische meetgegevens die verband houden met een reeks aan meettechnieken bijeengezet. Iedere gekozen methode ging gepaard met diverse mate van foutmarge, meer verfijnde recente technieken resulteerden binnen de kleinste foutmarge met de hoogste graad van onderlinge overeenstemming onder de uitvoerenden. Om de kwaliteit van studies in wondmanagement te verhogen moeten reproduceerbare technieken worden gebruikt die onafhankelijk getoetst kunnen worden. Verkleining van het wondoppervlak wordt vaak gezien als een vervangend einddoel voor wondgenezing en volledige epithalisatie, vooral bij ulcera met een te verwachten lange genezingstijd. Een aanzienlijk aantal RCT's en cohort studies gaven een sterk verband aan tussen verkleining van het wondoppervlak na vier weken en het resultaat na 12 of 20 weken. In studies waar verkleining van wondoppervlak als uitkomstmaat werd gebruikt, werd een vooraf vastgelegde verkleining van meer dan 50% van het oorspronkelijke oppervlak relevant gevonden. Hoewel verkleining van het volume mogelijk de optimale uitkomstmaat is bij wonden in holttes, zijn er zodanig grote methodologische problemen bij het toepassen van deze parameter dat maar weinig studies voor deze benadering hebben gekozen.

Verkleining van de oppervlakte van het wondgebied was in ons onderzoek het meest genoemde einddoel bij vooruitgang in genezing, in 24% van de gevallen werd dit als uitkomstmaat gebruikt (primair of secundair). Uit ons onderzoek blijkt dat deze uitkomstmaat gewoonlijk als een relatieve verandering van het wondoppervlak, zowel middels handmatige volgsystemen (in 21% van de gevallen) of per computer (in 40% van de gevallen), werd gemeten. In de overige gevallen werd een andere meettechniek gebruikt of werd de methode niet beschreven.

In 37% van de gevallen waar verkleining van het wondoppervlak als uitkomstmaat werd gebruikt (primair of secundair), werd de 'klinisch belangrijke verkleining' niet van tevoren gedefinieerd of niet in voldoende mate beschreven. Dientengevolge kon 1% verkleining van wondoppervlak als net zo waardevol worden beschouwd als een 100% oppervlakte verkleining. De methodologische kwesties met betrekking tot het meten van het wondoppervlak zijn hiervoor al beschreven. Indien vooraf gedefinieerd, was de meest gebruikte definitie van oppervlakverkleining '50% verkleining over een periode van vier weken, bij veneuze ulcera en diabetische neuropathische ulcera aan de plantaire zijde van de voet'.

● **Genezingstijd**

Het gebruik van genezingstijd als een uitkomstmaat heeft toenemende belangstelling gekregen vanwege het belang vanuit klinisch perspectief en met betrekking tot het gebruik van medische hulpmiddelen en economische kosten.

In dit onderzoek werd bij 9% van de gevallen de genezingstijd gebruikt als een eindresultaat. In de meeste gevallen werd genezingstijd beschreven als 'de genezing na een bepaald aantal dagen of weken'. Het werd echter niet van tevoren gedefinieerd hoe de precieze tijd waarin genezing optrad, kon worden getoetst. De moeilijkheid bij het gebruik van deze benadering is dat de tijd waarin genezing geobserveerd wordt is vastgelegd door het onderzoeksprotocol en daarmee zal de tijd een benadering zijn die gebaseerd is op de tijdseenheden die door het studiedesign worden voor geschreven.

Als alternatief kunnen patiënten ook zelf als referentie dienen zodra zij beseffen dat hun wond is genezen. Dit hangt echter samen met een definitie van genezing waar de patiënt het mee eens is en het vereist een flexibel onderzoeksontwerp omdat de staf beschikbaar moet zijn om

genezingstoestand te bevestigen.

De grote zorg voor de studies met wond genezingstijd als uitkomstmaat is dat deze tijd alleen gemeten kan worden bij de minderheid van de patiënten die zijn genezen binnen een specifieke observatieperiode van in het algemeen 4 tot 12 weken. Voor bronstudies is het huidige geaccepteerde tijdsinterval een jaar. Idealiter zouden alle patiënten vervolgd moeten worden tot wondgenezing is bereikt. Dit is echter vaak niet haalbaar in verband met patiëntbijzonderheden, comorbiditeit en het type ulcer.

Verandering van de conditie van de wond

Door de introductie van meer doelgerichte behandelingsstrategieën die gericht zijn op specifieke aspecten van symptommanagement in plaats van op volledige genezing, is het van belang zeker te stellen dat de gekozen uitkomstmaten de geselecteerde therapeutische doelen van de interventie reflecteren.

Deze specifieke uitkomstmaten kunnen bestaan uit:

- *Mate van exsudaat*

Dit wordt gewoonlijk gemeten met een subjectieve schaalindeling (van droog tot nat) hoewel een meer geavanceerde meetmethode gebruikt maakt van de mate van waterdamp opname door het wondbedekkingsmateriaal ('water vapour transmission rate').

- *Necrose / korstvorming*

Een inschatting van weefselversterf en korstvorming in een wond is, hoewel primitief, een aanwijzing over de toestand van de wond. Dit kan worden gekwantificeerd in termen van schaal of oppervlakte meting.

- *Geur*

Omdat traditionele testen door middel van reukzin subjectief zijn (zoals de snuiftest, de smaak-geur test en de trigeminustest), zijn er testen ontwikkeld zoals het meten van door reuk opgewekte elektrische impulsen en cognitieve negatieve variatie, waardoor evaluatie van zowel geurwaarneming als geuronderscheid mogelijk wordt. Hoewel een geurafname doet veronderstellen dat een chronische wond verbetert, zijn alle hedendaagse objectieve schattingen complex, wat hun gebruik in de alledaagse praktijk uitsluit. Totdat meer simpele objectieve testen beschikbaar komen, kunnen verschillen in aroma niet worden gebruikt om de doeltreffendheid van een interventie te taxeren dat als doel heeft om de geur van chronische wonden te verminderen.

- *Fibreus/fibroserend weefsel*

Het kwantificeren van fibreus weefsel is lastig en er zijn op dit moment geen objectieve criteria voor. Het zou gemeten kunnen worden in termen van schaal of oppervlakte meting.

- *Granulatieweefsel*

De aanwezigheid van gezond granulatieweefsel kan worden gemeten in termen van percentage, een toename van granulatieweefsel in het wondbed wijst op genezing. Dit kan worden gemeten met gebruik van een schaalverdeling of oppervlaktemeting. In proefopstellingen waar wondexcisie de primaire uitkomstmaat is of waar holte ulcera worden onderzocht, kan schatting van de hoeveelheid granulatieweefsel als uitkomstmaat toegepast worden.

De aanwezigheid van gezond granulatieweefsel wordt beschouwd als een goede marker voor vooruitgang. Vandaar dat, als een niet-helende wond een granulatiepercentage van 60-70% heeft bereikt in een periode van 6 maanden, dit mogelijk als waardevolle uitkomstmaat kan worden gebruikt. Verdere genezing kan echter worden belemmerd door verschillende factoren en de wond kan statisch blijven gedurende lange periodes. Het wondbed kan niettemin geschikt zijn voor transplantatie of voor het gebruik van nieuwe behandelingsmethoden zoals huidvervanging door gefabriceerd weefsel of groeifactoren. Er wordt nog over gesproken over of deze uitkomstmaat (dus 60-70% granulatievorming) voor dit type wonden al dan niet beschouwd kan worden als een surrogaat-uitkomstmaat.

Verandering van de conditie van de wond is in 9% van het totaal aantal geregistreerde uitkomstmaten genoemd als uitkomstmaat; voorbeelden hiervan zijn onder andere mate van fibrinevorming, ontstekingsvocht en mate van granulatie. Deze uitkomstmaten waren echter vaak niet vooraf gedefinieerd (42%) of zij konden niet voldoen aan de criteria voor bestendigheid (50%). Dit betekent dat hoewel er scoringssystemen werden gebruikt, deze in veel gevallen niet geldig waren. Enkele lokale behandelingsmethodes zijn ontworpen voor gebruik in een specifieke fase van de genezing, zoals wondreiniging (debridement). Daardoor kunnen, zelfs als een behandelingsmethode juist is toegepast en de metingen vervolgd zijn tot volledige epithelialisatie optrad, de resultaten nog onjuist zijn. In deze situaties zijn 'wondgenezing' of 'volledige epithelialisatie' misschien niet relevant als uitkomstmaat. Het is daarom van belang dat deze studies hun uitkomstmaten van tevoren definiëren en garanderen dat deze kunnen worden gevalideerd door een onafhankelijke bron.

Biomarkers

Een biomarker kan worden omschreven als een kenmerk dat objectief is gemeten en geëvalueerd als een indicator van normale biologische processen, ziekteverwekkende (pathogene) processen of reacties op geneesmiddelen (farmacologische) bij een therapeutische interventie. De FDA tekst 'Pharmaco- economics Guidance' definieert vervolgens mogelijke, waarschijnlijke en deugdelijke biomarker categorieën, afhankelijk van de beschikbare wetenschappelijke informatie over de marker.

Biochemische markers

Biochemische markers in wondgenezing zijn onder andere de biochemische componenten in het exsudaat van niet-helende wonden, die aanzienlijk verschillen van die welke in acute wonden worden gevonden. Het exsudaat van niet-helende wonden bevat een aantal onderdrukkende en stimulerende factoren, waaronder matrix metalloproteïnases (MMP's), ontstekingsbevorderende cytokines en groeifactoren, welke potentiële biochemische markers zijn voor chronische wonden. Andere mogelijke biologische markers zijn neutrophil elastase en pro-MMP-9, die eerder al gebruikt zijn als voorspellende indicatoren voor genezing.

Fysiologische markers

Deze zijn een maatstaf voor fysiologische en weefsellevensvatbare processen die ten grondslag liggen aan de basismechanismen van genezing. Voorbeelden van fysiologische markers zijn de bloeddorstrooming welke gevisualiseerd wordt middels het gebruik laser Doppler, de pH van het wondoppervlak, de meting van het zuurstofgehalte van de huid, durometrie, extensiometrie en wond ultrasonografie.

Weefselmarkers

Histologisch weefsel onderzoek van wonden is gebruikt om factoren zoals wondinfectie, huidcollageen, elastine inhoud en epithelialisatie te onderzoeken. De wond microflora is geëvalueerd door middel van klassieke bacteriologische technieken, kwantitatieve bacterietellingen en immunohistochemie. Hoewel Robson en anderen hebben ontdekt dat chronische wonden met een bacteriologische belasting groter dan 1×10^5 normaal genezen, hebben recente studies laten zien dat genezing wordt afgeremd als er meer dan 1×10^5 organismen per gram weefsel aanwezig zijn. Naast het aantal organismen zijn het type, de mate van ziekteverwekking en de variëteit van de betrokken organismen allemaal belangrijke factoren om te bepalen of er infectie optreedt in een wond. Recentelijk zijn wondbiopties blootgesteld aan celcultuur en moleculair biologisch onderzoek. Stammen van fibroblasten en keratinocyten uit chronische wonden zijn gebruikt om de onderliggende celpathologie in niet genezende wonden te schetsen.

Tegenwoordig wordt gen activering en/of onderdrukking uitgevoerd als tegenhanger van wondtherapie waarbij gebruik wordt gemaakt van microarray analyses om het gebruik van genetische markers bij het voorspellen van genezingsresultaten mogelijk te maken. Van de uitkomstmaten werden er 6,4% (20) gecategoriseerd als biomarkers (biomarkers en bacteriologie, circulatie). Hiervan waren in drie studies de uitkomstmaten niet grondig van tevoren gedefinieerd (bijvoorbeeld; het beschrijven van het verschil voor en na de interventie was niet geïncorporeerd), bij de studies die circulatie als uitkomstmaat gebruikten bleek een volledige definitie te ontbreken.

Infectie

Het optreden van infectie is de meest voorkomende complicatie bij niet-helende wonden. Het kan de voortgang naar genezing in gevaar brengen, uitmonden in langere behandelingstijd en toenemend gebruik van medische hulpmiddelen. In het slechtste geval kan het resulteren in een grote amputatie of een levensbedreigende situatie.

Classificeren van infectie

Er zijn verschillende classificatie systemen bedacht voor klinische infecties die voornamelijk verband houden met acute huidinfecties, acute chirurgische infecties en infecties bij een chronische diabetische voet. Tot voor kort bestond er geen breed geaccepteerde methode voor het classificeren van de hevigheid van een infectie. Er zijn echter twee classificatie methoden ontworpen om de hevigheid van een diabetische voet ulcer te onderzoeken, zij werden ontwikkeld door de International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) en de Infectious Diseases Society of America (IDSA). Deze classificatie systemen zijn geëvalueerd en nuttige instrumenten bevonden om voetinfecties mee in te delen en om klinische resultaten te voorspellen.

Tekenen van infectie

De traditionele tekenen van ontsteking zijn roodheid, zwelling, hyperthermie, pijn en beperkte functionaliteit. In chronische wonden in het bijzonder moeten de volgende parameters mede in beschouwing worden genomen:

- Toename exsudaat: een substantiële toename in de hoeveelheid exsudaat, eventueel met toegenomen stroperigheid, verandering van kleur en agressieve geur
- Brokkelig granulatiweefsel
- Korstvorming
- Geurverandering
- Pijnverandering
- Stilstand in het helingsproces
- Serologische tekenen van systemische infectie, als bijvoorbeeld een leucocytose en toegenomen C-reactieve proteïne (CRP)-waarden.

Momenteel is er geen universele definitie vastgesteld voor de tekenen die ontstaan bij het bereiken van kritische kolonisatie of bacteriële belasting. In het algemeen zal buitensporige toename van micro-organismen resulteren in een kritische microbiologische belasting die tot infectie kan leiden of, indien er sprake is van kritische kolonisatie, tot een ontstekingsproces.

Deze ontstekingsreactie draagt bij aan de niet-helende status van de wond. Studies hebben aangetoond dat een biofilm die is ingebed in het wondbed een vertraging veroorzaakt in de genezing van chronische wonden in ontstoken toestand.

Herstel van infectie door wondbehandeling

Er is veel onenigheid over de vraag hoe een ontsteking moet worden gemeten.

Moet dit door middel van onderzoek van de klinische tekenen, microbiologie, of door laboratorium parameters die ontsteking (enkelvoudige of in combinatie) aanduiden?

Eigenlijk kan een infectie binnen het wondmanagement langs verschillende wegen worden onderzocht; door te richten op de mogelijkheid van preventie, op het herstel en/of op de tijd die nodig is voor herstel.

Het gaat voorbij aan de strekking van dit document om de wijze van toedienen van antibiotica te bespreken; in plaats daarvan concentreren we ons op de vraag hoe uitkomstmaten worden gemeten. Er zijn enkele samengestelde manieren van meten voorgesteld om de verscheidenheid die optreedt wanneer verschillende clinici erbij betrokken zijn te overwinnen.

In ons onderzoek werd infectie slechts in 4,5% (14) van de gevallen als uitkomstmaat gebruikt van het totale aantal vastgelegde uitkomstmaten. In alle gevallen werd deze maat gedefinieerd als secundaire- of surrogaat-uitkomstmaat. Het is niet verrassend dat slechts een relatief klein aantal studies deze uitkomstmaat gebruikten, omdat de meeste van de beschikbare gegevens over infectie verband houden met acute huid infecties en het gebruik van systemische antibiotica.

In de meeste gevallen (8 van de 14) werd een casus registratie formulier (CRF) gebruikt om de gegevens te registreren. We hebben vastgesteld dat deze voldoen aan de criteria voor een acceptabel niveau van bestendigheid, echter deze studies blijken niet reproduceerbaar. In sommige gevallen werd het CRF ondersteund door een scoringsysteem. Omdat de meeste formulieren werden ingevuld 'onder het goed vinden van de arts', is het voor een onafhankelijke waarnemer niet mogelijk om ze te evalueren. Slechts in een geval was er bij het gebruik van een CRF sprake van de betrokkenheid van een onafhankelijke waarnemer bij de studie. Tien van de 14 uitkomstmaten in deze categorie waren van tevoren gedefinieerd.

Resultaten bij de patiënt als geheel

Vroeger hielden de meeste studies zich bezig met wondbedekkingsmaterialen en/of topische behandelingen. Toen er meer geavanceerde therapieën beschikbaar kwamen die het vermogen hadden om te interveniëren op het niveau van de algemene gezondheid van de patiënt (bv. ischaemie, infectie), werd het tevens essentieel om melding te maken van factoren zoals comorbiditeit, voorkomen van amputatie, hoogte van amputatie en mortaliteit.

Symptomen en tekenen

De websites van International Consensus on Harmonisation of Good Clinical Practice (ICHGCP) en de Food and Drug Administration (FDA) geven in detail methodes weer om te gebruiken bij het rapporteren van ongunstige en heel ongunstige gebeurtenissen in studies ('adverse events', zie tabel 4). Er is geen duidelijke reden waarom studies in wond management niet dezelfde manier van verslaglegging zouden gebruiken als andere gebieden van de gezondheidszorg. Vanwege de complexe gezondheidstoestand van de patiënten in wondzorg studies is het uitvalpercentage hoog. In sommige gevallen is dit te wijten aan de dood van de patiënt. Dit is vooral van belang bij wondstudies die patiënten includeren in hun laatste levensfase (zoals studies naar decubitus ulcera) of die onderzoek doen naar zeldzame wond etiologieën gekoppeld aan een extreme gezondheidstoestand.

Tabel 4. Nuttige documenten die helpen bij het verzamelen van bewijs

AQUA Institute, 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 BeuthVerlag, <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_1_rev_3_en.pdf

Nice/UK: Guideline manual 2009

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,K.F.,Altman,D.G.\(fortheConsortGroup\).Lancet2001;357:1991-1194](http://www.consort-statement.org/Mohr,D.Schultz,K.F.,Altman,D.G.(fortheConsortGroup).Lancet2001;357:1991-1194)

The Cochrane Collaboration, www.cochrane.org

Pijn

Pijn, een complex gevoel mede gevormd door cognitieve invloeden, is een karakteristiek kenmerk van vele niet-helende wonden. Het kan er altijd zijn, of intermitterend, en het kan door de patiënt worden beschreven als 'scherp', 'schrijnend', 'stekend', 'kloppend', 'verschietend' etc. Constante pijn kan te wijten zijn aan ischaemie, neuropathie, weefsel oedeem, chronische weefsel beschadiging (lipodermatosclerose), infectie of littekenvorming (atrofie blanche). Intermitterende pijn hangt veelal samen met het verwijderen van wondbedekkingsmateriaal of een recentelijke verbandwissel. Studies suggereren dat de intensiteit van pijn in de nacht kan toenemen en dat er van dag tot dag variaties kunnen optreden door weer- en seizoensinvloeden. Pijn kan de individuele psyche beïnvloeden, psychologisch en sociologisch, vermindering van pijn kan de aan algehele gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven van de patiënt belangrijk verbeteren.

Een precieze inschatting van pijn bij niet-helende wonden is belangrijk bij het identificeren van de oorzaak en de daarop volgende wondbehandeling. Een gedetailleerd onderzoek naar de verschillende middelen om pijn in te schatten valt buiten de reikwijdte van deze paragraaf.

Symptomen en tekenen werden als uitkomstmaat gebruikt in 13% (41) van alle geregistreerde uitkomstmaten. Van deze 41 werden er 17 gecategoriseerd als 'pijn'. De meeste van de uitkomstmaten in deze categorie kwamen van been ulcera studies (25 van 41 uitkomstmaten, 60%). Velen waren niet van tevoren gedefinieerd (24 van de gevallen, 59%) en 34% (14) voldeden niet aan de criteria van bestendigheid.

Prestatie van wondbedekkingsmaterialen

Een belangrijk interessegebied voor klinici die werken met patiënten met niet-helende wonden is de keuze van primaire en secundaire wondbedekkingsmaterialen. Naast de mate van efficiëntie variëren de redenen om het ene wondbedekkingsmateriaal boven het andere te kiezen volgens een grote verscheidenheid van factoren die samenhangen met de behoeften van de patiënt, de wondkarakteristieken, de kosteneffectiviteit gegevens en de beschikbare hulpmiddelen in de plaatselijke gezondheidszorg. Het belang dat aan elk van deze factoren wordt gehecht zal variëren afhankelijk van de vraag of je een afnemer dan wel een aanbieder bent van zorg.

Voor veel patiënten is het vermogen om hun symptomen te hanteren de belangrijkste eigenschap van wondbedekkingsmaterialen (bijvoorbeeld door het verminderen van geur of het voorkomen van lekken), vooral het vermogen om pijn te verminderen door verandering van wondbedekkingsmaterialen. Bovendien hebben een reeks van onderwerpen die betrekking hebben op wondbedekkingsmaterialen een belangrijke impact op het dagelijkse leven, vooral op mobiliteit. Massa verbanden, compressietherapie en verschillende vormen van voet drukontlasting kunnen interfereren met het dagelijkse leven zodanig dat de naleving van de behandeling in gevaar komt, omdat een herhaaldelijke verbandwissel kan uitmonden in een leven dat wordt bepaald door ziekenhuisafspraken.

Gezien vanuit het perspectief van de clinicus moet een reeks van parameters in beschouwing worden genomen bij het kiezen van het wondbedekkingsmateriaal. Degelijke parameters zijn; hoe goed het wondbedekkingsmateriaal het ontstekingsvocht aan kan, of het al dan niet het risico op infectie kan verminderen, of het de pijn kan minimaliseren die samenhangt met het aanbrengen of verwijderen van het wondbedekkingsmateriaal en wat de te verwachten gebruikstijd zal zijn. Deze factoren komen boven op de gebruikelijke kosten en hulpmiddelen selectievoorwaarden. Elk van deze kenmerken, enkelvoudig of in combinatie, wordt samen met informatie uit klinische trials, die verbonden zijn met een reeks van genezingsresultaten, beschouwd. Over de beslissing wordt veelal onderhandeld tussen clinicus en patiënt.

Om dit besluitvormingsproces van informatie te voorzien moeten klinici ervan uit kunnen gaan dat de studies informatie verschaffen over de veiligheid, de houdbaarheid en de manier van opslag van het wondbedekkingsmateriaal. Tevens behoren zij informatie te bevatten, gebaseerd op heldere resultaten, over het vermogen van het wondbedekkingsmateriaal om in elk van deze kern gebieden te presteren.

Clinici kunnen geïnteresseerd zijn in de prestaties van een wondbedekkingsmiddel in absolute zin (bv. gemeten naar de maatstaf van de industrie) of in vergelijkende zin (bijvoorbeeld hoe goed de prestaties van een wondbedekkingsmiddel zijn in vergelijking met anderen die al op de markt zijn).

Indien een wondbedekkingsmateriaal wordt geëvalueerd in termen van absolute prestatie dan kan een reeks van laboratorium testen, zoals de mate van damptransmissie, de informatie hiervoor aanleveren. Evaluatie van de prestaties in vergelijkende zin vereisen echter vergelijkende studies die voor het merendeel klinisch moeten zijn om factoren zoals gebruikstijd volledig te kunnen onderzoeken.

In ons onderzoek zagen we dat 7% (22) van de geregistreerde uitkomstmaten gedefinieerd konden worden met 'prestatie van wondbedekkingsmateriaal' (primaire of secundair); 59% hiervan waren niet juist gedefinieerd. In 38% (8) van de studies met deze uitkomstmaat was

klinische observatie de primaire meettechniek; 72,7% (15) voldeden niet aan de vereisten van bestendigheid.

De kwaliteit van leven

In de afgelopen jaren wordt de aan gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (ggKvL) steeds vaker als uitkomstmaat in medische studies gebruikt. Als uitkomstmaat van een studie kan de ggKvL op drie verschillende manieren worden gemeten:

- Generieke meting
- Conditie-specifieke meting
- Persoonlijk nut meting

Bij alle drie de methoden is het voor de evaluatie van belang dat er gebruik wordt gemaakt van gewaarborgde psychometrische instrumenten zodat de uitslagen valide, betrouwbaar, sensitief en discriminerend (tussen de verschillende stadia van gezondheid) zijn.

Generieke maten geven de impact van een aandoening op het dagelijks leven weer, wat kan worden vergeleken met de kwaliteit van leven van leeftijds- en geslachtsgenoten uit de gezonde populatie. Met deze maat kan het verschil in de kwaliteit van leven van patiënten met verschillende ziekten en gebreken worden vergeleken. Zo kan men ook een directe vergelijking maken tussen de ggKvL van patiënten met niet-helende wonden en patiënten met een ander gezondheidsprobleem (als bijvoorbeeld een heuptransplantatie). Een nadeel van deze aanpak is dat de meetmethode niet heel sensitief is voor kleine, doch klinisch relevante, veranderingen in de ggKvL die mogelijk wel een belangrijke determinant zijn voor de resultaten bij de ziekte in kwestie.

Men kan er ook voor kiezen te kijken naar de kwaliteit van leven die bepaald wordt door de aspecten van een bepaalde conditie. Deze maat heeft betrekking over een kortere episode, is relevanter voor de patiënt en meer sensitief voor subtiele, maar belangrijke, veranderingen in de kwaliteit van leven die gerelateerd zijn aan de conditie bij de huidige gezondheidstoestand. De meeste klinici prefereren deze maat, aangezien hiermee resultaten gevonden worden die direct met hun gebied van zorg in verband kunnen worden gebracht en waaraan afgemeten kan worden in hoeverre de klinici met hun behandelplan een potentieel verschil kunnen maken in deze vorm van kwaliteit van leven van de patiënt. Nadelen van deze invalshoek zijn dat de resultaten van de conditiemetingen zodanig specifiek zijn bij de huidige staat van gezondheidstoestand dat ze niet kunnen worden vergeleken met andere stadia van de ziekte, wat vooral van belang is voor betrokkenen bij de economische tak van de gezondheidszorg.

Als derde optie kan de kwaliteit van leven gemeten worden door het meten van persoonlijk nut deze geeft de sterkte van iemands persoonlijke voorkeur voor of waarde aan een bepaalde gezondheidsgerelateerde uitkomst aan. Deze manier van beoordelen is gebaseerd op een theorie van economische besluitvorming; de score heeft een range van 0-1, waarin de 0 een voorkeur voor een gezondheidsstadium gelijkend aan overlijden weerspiegelt en de score 1 staat voor een voorkeur voor een gezondheidsstadium dat gelijk staat aan perfecte gezondheid. Het voordeel van deze methode is dat deze resultaten belangrijk zijn voor het berekenen van het aantal QALYs (quality-adjusted live years; het geschatte aantal jaren dat de patiënt met acceptabele kwaliteit van leven zal doorbrengen). Deze QALYs kunnen gezondheidseconomen gebruiken om de beleidsmakers te informeren over vergelijkingen tussen de kwaliteit van leven bij verschillende gezondheidstoestanden (zie ook 'patiënt resultaten in zijn geheel'). Voor veel klinici is het inperken van de 'kwaliteit van leven' tot een maat voor kwaliteit die bepaald wordt door één enkele

component een nadeel, omdat het moeilijk is om in te zien hoe een andere, hogere kwaliteit van zorg deze specifieke component kan verbeteren.

In onze analyse wordt dat de uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' in 5.8% (18) van de gevallen als uitkomstmaat genoemd. Deze werd over het algemeen beoordeeld met behulp van vragenlijsten (als de EuroQoL en SF-36), of middels andere geaccepteerde schalen. In 39% (7) van de onderzochte studies was de vooraf gestelde definitie van deze uitkomstmaat niet bevredigend genoeg.

Kosten en het gebruik van medische hulpmiddelen

Voor goedkeuring om een nieuwe behandeling te mogen implementeren is het, in deze tijd van schaarste in de financiële bronnen, verplicht om bewijs aan te leveren waarin ook economische informatie over de impact van niet-helende wonden op iemand als individu, op de maatschappij en op de zorgverleners vermeld staat. Om deze reden is er de groeiende behoefte aan gevalideerde studies over kosten en het gebruik van medische hulpmiddelen. Momenteel zijn er echter weinig wondmanagement studies van hoge kwaliteit, waarbij er tevens discussie is over de uitvoering; in het bijzonder over de uitkomstmaten en het gebruik van medische hulpmiddelen.

Een economische kijk op de besluitvorming in de gezondheidszorg

Het onderscheidende aan een economische kijk op het evalueren van de interventies in onze gezondheidszorg is dat er expliciet wordt gelet op zowel de kosten als de resultaten, of consequenties, van een interventie. In het geval van financiële schaarste is het niet gepast om alleen op basis van de geboekte resultaten beslissingen over de implementatie te nemen, aangezien het maximaliseren van de voordelen voor de ene patiëntengroep kan betekenen dat de voordelen van een andere groep gereduceerd worden. Daarbij geldt, bij een vastgelegd budget, dat het uitgeven van geld aan een dure behandeling voor snellere wondgenezing mogelijk leidt tot een verminderd aantal patiënten dat in totaal behandeld kan worden.

Bij de economische evaluatie wordt met zowel de voordelen als de kosten van een interventie rekening gehouden, waarbij er gemeten wordt in termen van de waarde van wat is vergaard of niet is opgetreden onder invloed van de interventie.

Soorten economische evaluatie

Er zijn een aantal verschillende strategieën waarmee de kosten en voordelen van verschillende nieuwe interventies kunnen worden samengevoegd en vergeleken. De drie meest gebruikte strategieën zijn:

- Kosteneffectiviteit analyse
- Kosten-nut analyse
- Kosten-baten analyse

Het verschil tussen deze analyses is de manier waarop de voordelen van de nieuwe interventie, die telkens vergeleken worden met de kosten, worden gemeten. Bij de kosteneffectiviteit onderzoek worden de voordelen geanalyseerd in termen van de doelen van de nieuwe interventies die vergeleken worden (als 'ulcera-vrije dagen' of 'de kans op genezing'). Bij de kosten-nut analyse wordt gekeken naar de kosten in vergelijking met het nut van de interventie, gemeten middels generieke resultaten, als het aantal QALY's die de patiënt erbij heeft vergaard door toedoen van de interventie. Een kosten-baten analyse spreekt van voordelen in financiële eenheden, waarbij het uniek is dat zowel de kosten als de voordelen in dezelfde eenheid worden weergegeven (zie tabel 11).

Van welk type analyse gebruik wordt gemaakt is afhankelijk van de aard van het dilemma waarover besloten dient te worden. De kosteneffectiviteit analyse is vooral van belang indien de interventies

die vergeleken worden op dezelfde patiëntengroep van toepassing zijn (bijvoorbeeld patiënten met chronische wonden), terwijl de kosten-nut en kosten-baten analyse analyses gebruikt kunnen worden om interventies in verschillende gezondheidssituaties met elkaar te vergelijken (zoals een chronische wond zorg versus een heuptransplantatie). Voor een meer volledig overzicht over de methodes van economische evaluatie in de gezondheidszorg verwijzen wij naar het artikel van Drummond et al. (2005).

Ondanks dat het beschrijven van de kosten en uitkomstmaten niet zozeer economische onderzoeken zijn, kunnen ze nog steeds waardevolle informatie bevatten. Zo kunnen ze het belang van een specifieke behandeling op het gebruik van hulpmiddelen of de huidige hoge mate van complicaties benadrukken, om zo de mogelijkheden voor verbetering te signaleren.

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	Kosteneffectiviteit 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

Methodes voor de economische evaluatie

- *Keuze van het vergelijkingsmateriaal:* een economische studie omvat een expliciete vergelijking van de kosten en gevolgen tussen ten minste twee alternatieven. Om de resultaten van, bijvoorbeeld, een nieuwe interventie mee te vergelijken wordt de meest gebruikte of de beste werkende huidige strategie gekozen ('de gouden standaard'). Een economische analyse is pragmatisch, ontworpen om informatie te leveren welke interessant is voor de beslissingen in het dagelijks leven. De vergelijking met een placebo interventie is hierbij dus van weinig waarde, tenzij 'niets doen' als een geldige behandel optie wordt gezien.

Bij een economische evaluatie wordt er minder gekeken naar de efficiëntie ('is het werkzaam in een bepaalde patiënten populatie?') dan naar de effectiviteit ('functioneert het in de dagelijkse praktijk?') van een interventie.

In een goede studie zal er duidelijk omschreven worden welke alternatieven er met elkaar worden vergeleken. Ook zal hun relevantie met betrekking tot het besluit worden uitgelegd.

- *Perspectief van de analyse:* veel van de ontworpen studiedesigns zijn afhankelijk van het perspectief waaruit de analyse wordt uitgevoerd – wat betekent dat zij van het oogpunt van de meest relevante beleidsmaker afhangen. In de wond zorg vallen onder beleidsmakers de klinici,

ziekenhuizen of andere gezondheidszorg instanties, en geldschieters van de derde partij. Het oogpunt van de analyse bepaalt welke kosten en uitkomstmaten relevant zijn.

- *Het schatten van de kosten:* het schatten van de kosten gebeurt in twee fasen. In de eerste fase wordt de kwantiteit van de gebruikte medische hulpmiddelen bijgehouden (zie tabel 12), om vervolgens in de tweede fase een kostenplaatje aan deze hulpmiddelen te verbinden (zie de checklist van tabel 13).

Tabel 12. Belangrijke medisch hulpmiddelen in het kader van wondstudies

Patiënt en wondgerelateerd
Tijdsduur bij de clinicus
Kosten van de faciliteiten (bijvoorbeeld per poliklinisch bezoek)
Diagnostische testen (als een röntgenfoto)
Laboratoriumtesten (zoals microbiologisch onderzoek)
Wondbedekkingsmaterialen, 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)
Wondbedekkingsmaterialen, 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
Wondbedekkingsmaterialen, 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 benodigheden (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 geïnccludeerd?

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 hulpmiddelen 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 (kosteneffectiviteit 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?

Idealiter zijn de prijzen die bij onderzoek gebruikt worden om de kosten van medische hulpmiddelen in kaart te brengen gelijk aan de waarde van de hulpmiddelen in de dagelijkse praktijk. Deze worden meestal geschat aan de hand van de marktprijzen.

Het is van belang om het gebruik van medische hulpmiddelen en de totale kosten apart weer te geven. Zodoende wordt er indien er lokaal schaarste is van specifieke hulpmiddelen (als gespecialiseerd verpleegkundigen), geen beslissing genomen die alléén gebaseerd is op het verschil in totale kosten tussen beide interventies, maar wordt ook het relatieve gebruik van medische hulpmiddelen die weinig voorhanden zijn in de afweging meegenomen. Het apart benoemen van de hulpmiddelen maakt het ook mogelijk om te testen of de verschillen in kosten tussen de interventies

sensitief zijn voor veranderingen in de prijs per eenheid.

- *Omggaan met onzekerheid*: niet alle kosten en resultaten van concurrerende nieuwe interventies kunnen met zekerheid goed worden geschat. Deze mate van onzekerheid dient herkend te worden, de potentiële invloed ervan op de studieresultaten kan middels gevoelige analyses onderzocht worden. Het is verstandig om de variabelen die waarschijnlijk het meest van invloed zijn op de eindconclusie of tussenanalyses te benoemen en te testen of de conclusies bestendig zijn tegen plausible veranderingen in de waarden van deze sleutelvariabelen. Als de conclusies gevoelig zijn voor kleine veranderingen in deze parameter waarden moet er meer gedetailleerd worden bepaald wat de waarden zijn van deze variabelen.

- *Metten van voordelen van de interventie*: in een kosteneffectiviteit onderzoek worden de uitkomsten of voordelen van verschillende nieuwe interventies gemeten in een bekende uitkomstmaat die het doel van de interventies weergeeft. Voorbeelden van uitkomstmaten in de wond zorg zijn onder andere de kans op genezing, het aantal ulcer-vrije dagen (beide gespecificeerd binnen een bepaald tijdsbestek) of het aantal infecties dat voorkomen is (indien een interventie is ontworpen met als doelde incidentie van wond complicaties te verminderen). Binnen een gezondheidszorg organisatie zijn de doelen meer op de organisatie gericht, zoals het reduceren van het aantal wond-gerelateerde chirurgische ingrepen of het aantal ziekenhuis heropnames. De verschillende interventies kunnen worden weergegeven in termen van de kosten per eenheid of uitkomst: de kosten per ulcer-vrije dag of de kosten per infectie die vermeden is. De relatieve kosteneffectiviteit van alternatieve interventies wordt op waarde geschat door de toename in kosten per uitkomst/eenheid vergaard (toenemende kosteneffectiviteit ratio). Als één interventie gelijke of betere resultaten biedt met lagere kosten, of als de kosten gelijk of lager zijn terwijl er meer patiënten worden geholpen is het vanzelfsprekend meer kosteneffectief dan de alternatieve interventie. Als één van beide alternatieven meer patiënten geneest, maar wel hogere kosten met zich meebrengt is het oordeel over de kosteneffectiviteit een subjectieve mening welke wordt bepaald door de vergelijking tussen de hoogte van deze additionele kosten met de voordelen die een andere interventie met dit bedrag zou kunnen behalen.

In een kosten-nut analyse worden de resultaten uitgedrukt in termen van kosten per vergaarde QALY (jaar met goede kwaliteit van leven). QALY's combineren de totale levensverwachting met de individueel bepaalde waarde aan of voorkeur voor een bepaalde gezondheidsuitkomst, als wondgenezing. Het meten van de patiënt voorkeuren voor gezondheidsstadia is een bifasisch proces. In de eerste fase wordt de patiënten gevraagd de mate van hun huidige gezondheid een waarde te geven middels vragenlijsten met beschrijvende onderwerpen. Standaard instrumenten om beoordelingen over de gezondheidstoestand vergaren zijn de EQ-5D en SF-6D. De EQ-5D bevat vijf verschillende onderwerpen (mobiliteit, zelf zorg, dagelijkse bezigheden, pijn/ongemak en angst/depressie) en drie verschillende keuze niveaus ('geen problemen', 'enige problemen' en 'grote problemen'). Naar aanleiding van de ingevulde combinatie krijgt elke patiënt een relatieve voorkeurs-score tussen 0.00 (voorkeur van de patiënt gaat uit naar een gezondheidsstadium gelijk aan overlijden) en 1.00 (perfecte gezondheid) toegewezen. De verschillende gezondheidsstadia zijn gekoppeld aan een voorkeurscore op basis van gegevens uit een random steekproef van de algemene populatie.

Het aantal extra vergaarde QALY's wordt berekend door een combinatie van de eventuele toename

in levensverwachtingsduur met het positieve effect wat de verbetering van gezondheid heeft op het dagelijkse functioneren. In het meest eenvoudige geval zorgt een verbetering van de gezondheidstoestand, als bijvoorbeeld wondgenezing, voor bijvoorbeeld een stijging van de relatieve score van 0.75 naar 0.9. Het aantal QALY's extra is 0.15 per jaar voor de overblijvende levensjaren (of tot de wond recidiveert), dus genezing van de wond zal bij een patiënt met een levensverwachting van 10 jaar een toename van 1.5 QALYs genereren. De relatieve kosteneffectiviteit van de twee nieuwe interventies (A en B) wordt bepaald door de toename in kosten per extra QALYs te meten. Bij het onderzoeken van de kosten vergeleken met het 'nut' van een interventie is het mogelijk om twee interventies met elkaar te vergelijken terwijl ze verschillende patiënten doelgroepen hebben – als patiënten binnen de wond zorg en patiënten met een maligne aandoening - waarbij het niet mogelijk de resultaten in dezelfde uitkomstmaten te meten. Dit soort vergelijkingen zijn belangrijk voor financiers die de keuze hebben om het budget aan een andere patiëntengroep toe te wijzen. Daarnaast is het uitvoeren van deze kosten-nut analyse een vereiste voor indiening van de interventie bij waarnemingsinstanties voor nationale gezondheid technologieën, als het Nationale Instituut voor Gezondheid en Klinische Expertise (the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)) in het Verenigd Koninkrijk.

Studies naar de kosten versus het nut van de interventie zijn schaars binnen de wondzorg, mogelijk omdat de generieke meetinstrumenten die nu worden gebruikt om relatieve scores te bepalen niet sensitief genoeg zijn om de impact van wondgenezing op de kwaliteit van leven te meten. Terwijl het verbeteren van de algemene kwaliteit van leven een belangrijk doel is van een interventie, is het op het gebied van wond zorg mogelijk gepaster om voor de kosteneffectiviteit analyse de wond-specifiek kwaliteit van leven te meten.

Bij de kosten-baten evaluatie worden voordelen van de interventie uitgedrukt in geld. Als een nieuwe interventie bijvoorbeeld de kans op infecties verkleint, wordt het effect niet weergegeven in het aantal infecties wat voorkomen wordt, maar in de kosten die uitgespaard worden per voorkomen infectie. Het unieke hiervan is dat de kosten en voordelen van de interventie direct met elkaar vergeleken kunnen worden, aangezien ze gebruik maken van dezelfde eenheid. Het creëert daarnaast ook een objectieve methode om in te schatten of de kosten de baten gaan overstijgen. Een nadeel is dat het lastig kan zijn aan bepaalde klinische gevolgen, als 'snellere genezing' of 'een verbetering van de kwaliteit van leven', een financiële waarde toe te wijzen. Om deze redenen wordt de kosten-baten analyse niet vaak gebruikt bij de besluitvorming in de gezondheidszorg.

Uit ons onderzoek is gebleken dat 'kosten en gebruik van medische hulpmiddelen' in 4.5%(14) van het totaal aantal geregistreerde uitkomstmaten als einddoel werd genoemd. Daarbij gebruikt men verschillende omschrijvende termen, waaronder: economische kosten gerelateerd aan genezing, ziekenhuiskosten, kosten per week, gebruik van hulpmiddelen, aantal verwisselde wondbedekkingsmaterialen, hoeveelheid kosten bespaard en de kosten per patiënt per jaar.

In de meeste gevallen was er primair sprake van een beschrijvende uitkomstmaat, 6 van de 14 artikelen bevatte geen duidelijke omschrijving van de uitkomstmaat. Overige punten van kritiek bij deze studies zijn het aantal geïnccludeerde onderwerpen, het perspectief van de studie en het gebrek aan onderscheid tussen de gebruikte hulpmiddelen, kosten en prijzen. 42.6% van de studies voldeed niet aan de criteria voor een bestendig onderzoek.

Stellingen

- Wondsluiting, wat gedefinieerd wordt als totale epithelialisatie zonder wondvocht, is de

belangrijkste uitkomstmaat gerelateerd aan de genezing van het ulcer. Dit stadium dient bevestigd te worden door een onafhankelijke bron (fotografie), daarnaast moet er voldoende follow-up materiaal aanwezig zijn om de genezing te bevestigen.

- Het verkleinen van het wondoppervlak is een geldige uitkomstmaat met het oog op wondgenezing, mits dit bevestigd wordt door middel van markeringen. Een vooraf vastgelegde afkapwaarde zal ervoor zorgen dat er geen fouten bij het meten van de reductie optreden (zie het hoofdstuk; 'verkleining van het wondoppervlak')

- Er is voldoende bewijs voorhanden waaruit geconcludeerd kan worden dat een verkleining van het wondoppervlak met 50% per tijdseenheid een bruikbare uitkomstmaat is. Hierbij moet echter wel rekening gehouden worden met de initiële wondgrootte en de gebruikte meettechniek. Het tijdsinterval waarbinnen geëvalueerd wordt is per wond type verschillend. Een oppervlaktereductie van minder dan 50% wordt door de huidige literatuur niet ondersteund als uitkomstmaat, in deze gevallen moeten objectievere meetmethodes voor oppervlaktereductie aangewend worden.

- Genezingstijd is een belangrijke uitkomstmaat. In het studieprotocol dient echter rekening gehouden te worden met substantiële methodologische moeilijkheden die hierbij komen kijken, met name bij het bevestigen van de exacte genezingsdatum voor iedere patiënt gedurende de specifieke observatieperiode. Bij brononderzoek is het huidige geaccepteerde tijdsinterval één jaar.

- Er is dringende behoefte aan gevalideerde scoresystemen gericht op de conditie van de wond.

- Indien er als uitkomstmaat wordt gekeken naar veranderingen in de conditie van de wond, dienen deze veranderingen vooraf gedefinieerd te worden en moeten de metingen ervan zodanig zijn dat deze onafhankelijk op elke mogelijke locatie gevalideerd kunnen worden (bijvoorbeeld door gebruik te maken van fotografie).

- Als de biologische markers als primaire uitkomstmaat worden ingezet moeten deze vooraf helder gedefinieerd zijn. Daarnaast moet de klinisch relevante mate van verandering worden gespecificeerd waarvoor betrouwbare en gevalideerde kwantitatieve meetmethodes moeten worden gebruikt.

- Ook bij het gebruik van wond infectie als primaire uitkomstmarker is het vooraf definiëren hiervan belangrijk. Momenteel kan gekozen worden uit een binaire meting van de aan-/afwezigheid van de infectie of een samengestelde score die zich richt op klinische tekenen en symptomen ervan.

- Onafhankelijk van de meetmethode is het bij het gebruik van pijn als uitkomstmaat van belang om vooraf te bepalen welke hoeveelheid van wondpijn reductie klinisch relevant is.

- Als er surrogaat-uitkomstmaten, als symptomen en tekenen, of samengestelde uitkomstmaten, zoals schalverdelingen, worden aangewend als uitkomstmaat, is het van essentieel belang dat zowel de basisdefinitie ervan als de grens van klinische relevantie van tevoren wordt bepaald. Bij deze uitkomstmaten wordt het aangeraden door een onafhankelijke evaluator de resultaten te laten verifiëren.

- Indien er op objectieve wijze naar de prestaties van wondbedekkingsmateriaal wordt gekeken, met de focus op een specifiek aspect van symptoombestrijding, is een vergelijkende studie niet altijd noodzakelijk. De relevante gegevens kunnen beter geëvalueerd worden middels een gestandaardiseerd, reproduceerbaar en gevalideerd protocol waarin ook het gebruik van medische hulpmiddelen is opgenomen (indien van toepassing).

- De aan gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (ggKvL) dient bepaald te worden op basis van goedgekeurde psychometrische hulpmiddelen.

- Het soort evaluatie hoort te passen bij het doel van de datacollectie; als de gegevens over de ggKvL gebruikt gaan worden voor reviews over de evaluatie van de gezondheidstechnologie, moeten ook de

generieke- en persoonlijk nut metingen van de ggKvL worden meegenomen.

- Als de kosten als uitkomstmaat in de wond management studies worden genomen, is het van essentieel belang om de kwantiteit van de gebruikte medische hulpmiddelen te meten waar later de kosten, uit een vooraf opgesteld protocol, per hulpmiddel aan gekoppeld kunnen worden. Het wordt aangeraden het gebruik van medische hulpmiddelen en de kosten apart te tonen.

- Als er ook alternatieven voor het medische hulpmiddel bestaan, kan de beslissen over het aannemen van de nieuwe technologie of procedure niet worden genomen op basis van alleen de klinische uitkomst. Om een rationele keuze te kunnen maken is bewijs van zowel de kosten als de voordelen van het alternatief een vereiste.

- Om de waarde van de investeringen in wetenschappelijk onderzoek te maximaliseren, dienen studies zodanig opgezet te zijn dat ze zowel de relatieve kosteneffectiviteit van alternatieven van buitenaf als de eigen effectiviteit en veiligheid in ogenschouw genomen worden.

Hoofdstuk 5: Vertekening van de prestatiegegevens (bias) en het interpreteren van uitkomsten

Bij het evalueren van interventies in het wond management is het een substantiële uitdaging om vertekening in de prestaties ervan te voorkomen. Het ontwerpen van studies met als doel het vergaren van zoveel mogelijk informatie betreffende de uitkomsten is dan ook riskant. In dit hoofdstuk wordt beschreven welke overwegingen van belang zijn bij het opzetten van een therapeutische interventie studie in de wond zorg.

Vertekeningen in de prestaties welke de uitkomst/evaluatie kunnen beïnvloeden

In tabel 14 staan een aantal potentiële oorzaken voor het optreden van vertekening van de resultaten genoemd die binnen het studiedesign kunnen ontstaan indien er niet met veel precisie is gewerkt in de voorbereidende fase. In veel gevallen zijn de kwesties hetzelfde, onafhankelijk van de interventie, en niet specifiek voor wond management studies. Toch worden de belangrijkste aandachtspunten die gerelateerd zijn aan de wond gemeenschap hieronder besproken.

Ondanks dat er bij het uitvoeren van een studie altijd risico is op vertekening van gegevens, wordt door het ontwerp van de RCT's deze zo veel mogelijk gereduceerd. In tabel 14 staan de specifieke moeilijkheden die mogelijk betrekking hebben op wond management studies genoemd.

Het ontwerp van een studie staat altijd ter discussie zolang er verschillende doelgroepen zijn met verschillende doelen. Zo heeft een overheidsinstantie, bijvoorbeeld, de voorkeur voor de meest pure vorm van een RCT, waarbij er een beperkte populatie is om heterogeniteit te verminderen en om ervoor te zorgen dat de studie voldoende interne validiteit bevat om efficiënt te blijken. Deze restrictie aan de populatie zal echter de generaliseerbaarheid van de resultaten naar een willekeurige patiënt in de kliniek in de weg staan. Dus is voor klinici is een studie met de nadruk op de pragmatische werking van een interventie in de praktijk waarschijnlijk meer voor de hand liggend.

Er zijn bepaalde situaties waarbij de resultaten van een RCT erg voorspellend zijn, bijvoorbeeld indien de genezing als einddoel bij een onderzoek naar bepaalde wondbedekkingsmaterialen wordt gebruikt. Dit spreekt tegen één van de voorwaarde van het uitvoeren van een RCT, namelijk dat de onderzoekers niet zeker horen te weten welke interventie het beste werkt. In zulke omstandigheden is een vergelijkende cohortstudie wellicht meer van toepassing, aangezien hierbij het doel is om middelen te onderzoeken en vergelijken welke worden aangewend om hetzelfde doel te bereiken. Daarnaast kan er vertekening optreden als de interventie op onjuiste wijze wordt ingezet, zoals wanneer deze niet wordt gebruikt zoals aangegeven wordt op de verpakking of als de interventie niet

passend is bij de wond conditie. Het handhaven van een zuivere studie aanpak kan voor behoorlijke problemen zorgen; zo vereist het design van een RCT studie dat er tijdens de gehele studie periode gebruik wordt gemaakt van dezelfde interventie, wat in tegenspraak is met de klinische noodzaak om de behandeling aan te passen aan de conditie van de wond. De afweging tussen het handhaven van een puur studiedesign en pragmatisch omgaan met behandelingen, als in de praktijk, zorgt dan ook vaak voor een spanningsveld.

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 blinding 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.

Overwegingen over een studiedesign wat toepasselijk is voor wondstudies

Het doel van dit document is niet om gedetailleerd te beschrijven hoe een RCT moet worden uitgevoerd, maar om aandacht te geven aan de speciale overwegingen die van belang zijn bij het uitvoeren van wetenschappelijke studies binnen het wondmanagement. Een aantal veel gemaakte methodologische fouten in studies naar wondbedekkingsmateriaal staan weergegeven in tabel 15. Als leidraad wordt in tabel 16 een checklist voor klinische trials in wondmanagement gepresenteerd.

Tabel 15. Een lijst van veelvoorkomende methodologische fouten in trials naar wondbedekkingsmaterialen

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 compressietherapieverbanden of drukontlasting bij neuropathische ulcera)
Kleine steekproefgrootte in combinatie met meerdere uitkomstmaten
Het weergeven van meerdere uitkomstmaten op meerdere tijdstippen (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)

Karakteristieken van de studie doelgroep

Afhankelijk van het publiek waarvoor het onderzoek bestemd is, en de beslissingen die zij aan de hand ervan moeten maken, kunnen de studiepopulaties verschillen. Zo stellen autoriteiten die over de vergoeding beslissen andere eisen aan de informatie dan klinici die moeten weten of de behandeling werkt in de dagelijkse praktijk. Vanuit het oogpunt van een clinicus is het wenselijk om een zo breed mogelijk patiënt bestand op te bouwen, met zo min mogelijk exclusiecriteria om zo de generaliseerbaarheid van de resultaten te kunnen bevorderen. Een consequentie hiervan is dat het creëren van onderscheidende lagen noodzakelijk is, hierbij wordt meestal gebruik gemaakt van criteria als grootte, locatie en duur van het bestaande ulcer.

Definitie van niet-helende wonden

In de meeste voorgaande studies wordt de term 'chronische wond' gebruikt om een wond te omschrijven die na 4-6 weken na het eerste observatiemoment bij de onderzoek screening nog niet genezen is. Wij raden aan de term 'chronisch' te vervangen door 'niet-helend', omdat dit beter de klinische problematiek voor de patiënt weergeeft. Bij gebruik van de term 'chronisch' wordt de nadruk teveel gelegd op de duur van het bestaan van de wond, in plaats van de huidige conditie. Indien ulcera in studies met dergelijke terminologie worden geïnccludeerd dienen de ulcera die spontaan zullen sluiten na het starten van de geschikte behandeling apart geëvalueerd te worden. Vandaar dat een run-in periode altijd overwogen dient te worden. Er wordt gesuggereerd dat de mate van respons na de run-in periode als voorloper voor de interventie zou kunnen gelden. Zo kan er bijvoorbeeld gebruik gemaakt worden van een gevonden vermindering in ulcer-oppervlakte van >30% in die twee weken.

Wondtypes

Studies waarin maar één type wond wordt geïnccludeerd zijn het meest duidelijk te interpreteren, deze vorm behoort daarom sterk overwogen te worden (in een dergelijke studie is er bij alle betrokken patiënten één wondtype aanwezig – veneuze ulcera, diabetische voet ulcera of decubitus ulcera). Bij studies over het in gelijke mate falende genezingsproces bij patiënten met meerdere typen wonden waarbij de onderzochte therapie is gericht op het verbeteren van deze gezamenlijke conditie van falen, is het belangrijk om zowel samengestelde resultaten over alle wondtypen als losse resultaten per wond te tonen.

Zorgsetting

De setting van de zorg (als het ziekenhuis, of thuiszorg) moet bij de studie worden beschreven. Indien er meerdere settings bij de studie worden geïnccludeerd dient dit met redenen onderbouwd te worden.

Exclusie criteria

Het is van belang zo min mogelijk exclusiecriteria te handhaven. Voor elk exclusiecriteria geldt dat, indien de reden hiervan niet vanzelfsprekend is, een uitleg hiervoor gegeven dient te worden. Bij patiënten met niet-helende wonden is er vaak sprake van veel co-morbiditeit, echter exclusie van dit soort patiënten zal bijvoorbeeld de generaliseerbaarheid van de studie resultaten limiteren.

Studieprotocol

In het studieprotocol dient, op gedetailleerde wijze, de standaardzorg van de geïncludeerde patiënten opgenomen te zijn. Elke significante afwijking van deze standaardzorg in studieverband moet hierin uitgelegd worden.

Multicentra versus mono-centrum trials

Over het algemeen worden multicentra trials aanraden, omdat hierbij het probleem van de klinische heterogeniteit binnen onze patiëntengroep minder aanwezig is en het toegang geeft tot voldoende grote aantallen patiënten. Men moet daarbij proberen bij elk betrokken centrum een voldoende groot aantal patiënten te includeren, zodat potentiële verschillen in de resultaten tussen centra kunnen worden geëvalueerd. Dit is vooral van belang indien er significante verschillen in expertise zijn tussen de centra, als het standaardiseren van de zorg middels protocollen niet haalbaar is, of als het binnen de verschillende centra niet mogelijk is patiënten te includeren met een mix van patiënt karakteristieken.

Een inadequate steekproefgrootte kan de validiteit en betrouwbaarheid van de trial resultaten in belangrijke mate verminderen. Het verzamelen van patiënten voor wond interventie trials is een uitdaging, maar wel van groot belang aangezien er bij een te laag patiënten aantal een type 1 fout (er wordt onterecht aangenomen dat er verschillen bestaan) of een type 2 fout (onterecht concluderen dat er geen verschillen zijn) kan ontstaan. Daarnaast dienen het aantal patiënten dat in de trial geïncludeerd worden gebaseerd te zijn op een a priori berekende steekproefgrootte (zoals het aantal patiënten dat nodig is om een significant verschil tussen de prestaties van wondbedenkingsmaterialen te vinden).

Periode van de studie en follow-up

Als voor de primaire uitkomstmaat 'wondsluiting' is gekozen wordt een studie periode van 12 weken aangeraden. Bij het kiezen van een geschikte studieduur moet echter ook gekeken worden naar het type ulcer en het natuurlijk beloop.

Er zijn wat onenigheden over de geschikte duur van de follow-up indien men na wil gaan of een ulcer daadwerkelijk geheeld is na wondsluiting. De aanbevelingen wisselen van minimaal 2 weken naar maximaal 12 maanden. Uit ons onderzoek is gebleken dat de meest frequent gebruikte duur van follow-up drie maanden is, dit wordt ook ondersteund uit andere bronnen. Zo stelt de FDA ook dat patiënten drie maanden onder controle moeten blijven om onderscheid te kunnen maken tussen wondgenezing en 'tijdelijke wondbedekking'. Indien wordt gekeken naar wondsluiting dienen voor het bepalen van het studie tijdsinterval ook relevante onderliggende ziekteprocessen in de overweging meegenomen te worden.

Bij de follow-up is het is daarnaast van belang dat de onderzoekers onderscheid kunnen maken tussen een ulcerrecidief en het ontstaan van een nieuw ulcer op dezelfde locatie.

Voor een kosten-baten analyse bij veneuze beenulcera wordt een follow-up periode van 12 maanden aangeraden.

Stellingen

- Voor de keuze van de studieduur dienen het type, de grootte en het natuurlijk beloop van wond in overweging genomen te worden. Dit is tevens van belang voor het stratificeren van de gegevens.

- De term 'chronisch' moet vervangen worden door 'niet-helend' aangezien dit beter de door patiënten waargenomen problematiek verwoord.

Hoofdstuk 6: Samenvatting

Dit document, het eerste document dat gebaseerd is op het samenvoegen van standpunten, systematische reviews en een analyse van vergelijkende studies binnen het wond management, beschrijft de uitdagingen die ontstaan bij het evalueren van uitkomstmaten in interventies studies over niet-helende diabetische voet ulcera, onderbeen ulcera en decubitus ulcera.

Het doel van dit document is om aanbevelingen te doen, op het geaccepteerde striktheidsniveau voor wond management studies, en om een consistente en reproduceerbare aanpak voor het bepalen, evalueren en meten van geschikte en adequate uitkomstmaten in zowel Randomised Controlled Trials als klinische studies te ontwikkelen.

Dit artikel bevat een aantal stellingen om de uitkomsten van nieuwe behandelstrategieën in wond management beter te kunnen evalueren, om zo aan de eisen van 'evidenced-based informatie' te voldoen. Daarnaast worden er een aantal overwegingen genoemd die belangrijk zijn bij het evalueren van behandelstrategieën voor niet-helende wonden.