

OVER HET GE-BU, EIND 2018

De tijd dat artsen en apothekers het Geneesmiddelenbulletin thuis nog gratis als gedrukt tijdschrift via de brievenbus op hun deurmat kregen, ligt inmiddels bijna een jaar achter ons. Het ministerie van VWS wilde hier vanaf en vroeg ons het tijdschrift te digitaliseren en online maximaal toegankelijk te maken voor alle Nederlandse zorgverleners betrokken bij het voorschrijven van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen. Mede omdat het bestaan van het bulletin volledig afhankelijk is van VWS-gelden zijn we hiermee voortvarend aan de slag gegaan met behoud van onvoorwaardelijke onafhankelijkheid ten opzichte van de farmaceutische industrie en producenten van medische hulpmiddelen. Overigens bleek en blijkt het via een website produceren van goed leesbare en makkelijk vindbare artikelen, wel of niet in de vorm van een onlinetijdschrift, geen sinecure. Transitie van papier naar digitaal is immers niet automatisch besparend wat betreft tijd, inspanning en geld. Intussen is er een product ontstaan waarmee veel mogelijk is en nog zoveel meer kan. En gelukkig merken onze lezers dat ook, gezien de vele positieve reacties uit ons eerste lezersonderzoek. We verwachten hiermee te voldoen aan wat VWS voor ogen had bij digitaliseren van het papieren Geneesmiddelenbulletin, inmiddels Ge-Bu genaamd.

Anderzijds zijn er nog steeds mensen die het in handen hebben van een 'hard' bulletin missen. Weer anderen moesten nog maar zien wat of er van het Ge-Bu over zou blijven na het verlies van de gratis papieren versie. Maar, na een inspannend voorjaar en zomer kunnen we melding maken van een vruchtbare 'digitale oogst'. Het aantal Ge-Bu-abonnees geteld op basis van aanmeldingen voor de digitale nieuwsbrief *NU in het Ge-Bu* nadert de 6600. We streven naar minimaal het dubbele aantal, ook door potentiële lezers en belanghebbenden te blijven aanspreken zich via onze website aan te melden. Gedrukt blijven we ook nog in beeld, o.a. met een papieren versie van *NU in het Ge-Bu*. In een oplage van ca. 50.000 is deze met enige regelmaat gratis beschikbaar voor de abonnees van Medisch Contact en het Pharmaceutisch Weekblad. *NU in het Ge-Bu* toont (gedrukt en digitaal) kort, op een lezersvriendelijke manier de belangrijkste informatie over de recent op de Ge-Bu-website gepubliceerde artikelen.

Nederlandse artsen en apothekers (en zij die daarvoor in opleiding zijn) te blijven voorzien van onafhankelijke informatie over de rationele toepassing van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, blijft voor ons als gedreven redactieteam een geweldige uitdaging. In het bijzonder

spitten we hiervoor vele wetenschappelijke publicaties door, vaak tot in het kleinste detail, op zoek naar echt bewezen klinisch nut. En dat is vaak niet wat de farmaceutische industrie of wetenschappelijke onderzoekers als nuttige resultaten presenteren. Nee, de belangrijkste uitkomst is: wat heeft de patiënt er werkelijk aan! Wat schiet deze ermee op. In samenwerking met interne en externe auteurs proberen we daarna voor de lezer goed toegankelijke artikelen te maken, die door een ploeg van 20 tot 30 referenten van kritisch commentaar worden voorzien.

Tot slot, de verschillende nieuwe mensen die we bereid hebben gevonden plaats te nemen in de Wetenschappelijke Adviesraad, hulp bij uitbreiding van de vele mogelijkheden van de huidige digitale omgeving en de binnenkort te lanceren geheel nieuwe Ge-Bu-app zijn nieuwe voedingstof voor onze gedrevenheid. We blijven zoeken naar meer digitale mogelijkheden, bijvoorbeeld in de vorm van links op websites die veel bezocht worden door artsen, apothekers en andere betrokkenen. Op die manier hopen we het Ge-Bu net als voorheen bij zoveel mogelijk potentiële lezers op de denkbeeldige deurmat te krijgen.

Het redactieteam wenst alle Ge-Bu-lezers prettige feestdagen!

Hein Janssens, hoofdredacteur/huisarts

I · N · H · O · U · D

Nieuw geneesmiddel bij ADHD: guanfacine 90

Delier bij terminale patiënten 95

Foamverband bij chronische complexe wonden 97

NIEUW GENEESMIDDEL BIJ ADHD: GUANFACINE

dr L.M.L. Stolk

De medicamenteuze ADHD-behandeling heeft een enorme vlucht genomen. Methylfenidaat, dexamfetamine en atomoxetine zijn geregistreerd voor kinderen en jongeren met ADHD, maar horen volgens de richtlijnen pas te worden toegepast wanneer, na adequate en professionele diagnostiek, niet-medicamenteuze behandeling onvoldoende is. Recent is guanfacine aan het arsenaal toegevoegd met als aanvullende registratievoorwaarden ineffectiviteit of niet in aanmerking komen van de centraal stimulerende middelen. Guanfacine blijkt volgens recent door de fabrikant gesponsord onderzoek effectief, met wel een opvallend hoog percentage placeboresponders en patiënten met bijwerkingen. Omdat guanfacine niet werd onderzocht bij patiënten voor wie het in Nederland bedoeld is, bewijs van voordeel ontbreekt door ontbreken van een vergelijking met bestaande middelen en er zorg blijft over bijwerkingen, geeft het Ge-Bu guanfacine op dit moment een '+/-' als pilwaardering.

Guanfacine, Intuniv® (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited), tabletten met verlengde afgifte 1, 2, 3 en 4 mg.



Pilwaardering 'matig' houdt in dat dit geneesmiddel **matige** toegevoegde waarde heeft voor inzet bij de behandeling van de aandoening, of dat de toegevoegde waarde van het geneesmiddel nog niet kan worden beoordeeld op grond van de huidige onderzoeksresultaten.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Guanfacine is een selectieve α_{2A} -adrenerge receptor-agonist. Het is geregistreerd voor de behandeling van ADHD bij kinderen en jongeren indien de behandeling met stimulerende middelen niet effectief is of niet in aanmerking komt.**
- **De werkzaamheid van guanfacine is tot nu toe niet onderzocht bij patiënten waarvoor dit geneesmiddel in Nederland is geregistreerd.**
- **De werkzaamheid van guanfacine is weliswaar statistisch significant groter dan placebo, maar ook het aantal placeboresponders was groot.**
- **Uit een half jaar durende onttrekkingsstudie blijkt dat ook bij continuering van de behandeling met guanfacine ongeveer de helft van de patiënten stopt met de behandeling door gebrek aan effectiviteit.**
- **De werkzaamheid van guanfacine is niet onderzocht ten opzichte van methylfenidaat of andere bestaande medicamenteuze behandelingen.**
- **Het aantal patiënten met bijwerkingen tijdens het gebruik van guanfacine blijkt in een meerjarig onderzoek groot (82,7%)**

- **Conform de registratierichtlijnen heeft guanfacine geen plaats als eerste-keuzebehandeling van ADHD.**
- **Omdat een goede vergelijking met bestaande behandelingen ontbreekt en guanfacine niet is onderzocht in de populatie waarvoor het is geregistreerd kan de actuele Ge-Bu-pilwaardering niet anders zijn dan '+/-'.**

Inleiding

Guanfacine is geregistreerd voor 'de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij kinderen en jongeren van 6 tot 17 jaar oud voor wie stimulerende middelen niet geschikt zijn, niet goed verdragen worden of waarvan is aangetoond dat zij niet effectief zijn.¹

Guanfacine is een selectieve α_{2A} -adrenerge receptor-agonist. Het werkingsmechanisme van guanfacine bij ADHD is niet duidelijk.² Het heeft, in tegenstelling tot dexamfetamine en methylfenidaat, geen centraal stimulerend effect. In het verleden is guanfacine toegepast als antihypertensivum.³

Guanfacine is eind 2015 geregistreerd voor ADHD bij kinderen en jongeren op basis van een drietal gerandomiseerde dubbelblinde fase III-onderzoeken, die in dit artikel zullen worden besproken.^{4 5 6}

Farmacotherapeutische behandeling ADHD kinderen en jongeren

In Nederland zijn, naast guanfacine ook methylfenidaat, dexamfetamine en atomoxetine officieel geregistreerd voor de behandeling van ADHD bij kinderen en jongeren. Van methylfenidaat bestaat zowel een kortwerkend als een langwerkend product. Clonidine wordt off label toegepast bij ADHD. Methylfenidaat en dexamfetamine hebben een centraal stimulerend effect, atomoxetine remt de heropname van noradrenaline en clonidine is, net als guanfacine, een α_2 -adrenerge receptoragonist.

Multidisciplinaire richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen⁷

Deze richtlijn stamt uit 2005 en vermeldt om die reden nog niet de meest actuele medicatie. Volgens deze richtlijn is bij kinderen ouder dan 6 jaar in alle gevallen psycho-educatie aangewezen. Bij kinderen waarbij geen sprake is van ernstige beperkingen worden niet-medicamenteuze behandelingen, zoals mediatietherapie ofwel ouderbegeleiding, en leerkrachtbegeleiding, geadviseerd. Als er ondanks deze behandelingen sprake is van aanzienlijke of ernstige beperkingen komt medicamenteuze behandeling met methylfenidaat in aanmerking. Bij onvoldoende resultaat van methylfenidaat is dexamfetamine tweede, en zijn atomoxetine en clonidine derde keuze. Wat wordt verstaan onder ernstige en aanzienlijke beperkingen blijft onduidelijk in de richtlijn.

NHG-Standaard ADHD bij kinderen⁸

Ook deze standaard uit 2014 geeft aan dat medicamenteuze behandeling pas is aangewezen als voorlichting, ouder- en leerkrachtbegeleiding en gedragstherapie voor het kind tot onvoldoende verbetering leiden. De standaard geeft aan dat een huisarts de mogelijkheid heeft om met kortwerkend methylfenidaat te starten, maar raadt aan behandeling van kinderen onder de 6 jaar te laten initiëren door een psychiater, evenals een behandeling met dexamfetamine of atomoxetine. Langwerkend methylfenidaat kan worden ingezet wanneer er problemen zijn met de therapietrouw of bij sterke reboundverschijnselen wanneer het kortwerkende methylfenidaat in de loop van de dag raakt uitgewerkt.

Registratieonderzoek

In het eerste gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek uit 2014 werd guanfacine vergeleken met placebo en was er een referentiearm met atomoxetine.⁴ De studiepopulatie bestond uit kinderen (6 tot 12 jaar) en jongeren (13 tot 17 jaar) met een diagnose van ADHD. De primaire uitkomstmaat was de door de onderzoeker waargenomen verandering in symptoomscore op de ADHD-DSM-IV Rating Scale na 10 weken voor kinderen of na 13 weken voor jongeren (zie details onderzoek). Zij werden verdeeld in drie groepen en kregen of guanfacine in een dosering van 1 tot 4 mg per dag voor kinderen en 1 tot 7 mg per dag voor jongeren, of atomoxetine 10 tot 100 mg per dag of placebo. Een afname van tenminste 30% op de ADHD-RS-IV totaalscore ten opzichte van de uitgangswaarde werd als klinisch relevant beschouwd. De dosis werd verhoogd tot deze afname werd bereikt, tenzij een hogere dosis werd verdragen en een verdere verbetering werd bereikt. Wanneer een afname van 30% niet werd bereikt werd de met 4 of 7 weken (bij resp. kinderen en jongeren) ingestelde dosis gecontinueerd.

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase III-onderzoek uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door Shire (producent Intuniv[®])

Belangenverstrengeling: 10 van de 10 auteurs

Powerberekening: deze werd berekend met behulp van een effectgrootte. Om een verschil van 0,45 in effectgrootte (schaal 0 tot 1) op de primaire uitkomstmaat tussen guanfacine en placebo aan te kunnen tonen met een power van 90% werd berekend dat 111 patiënten per onderzoeksgroep nodig waren.

Het onderzoek was niet gepowered om een verschil tussen guanfacine en atomoxetine aan te tonen

Insluitingscriteria: leeftijd 6-17 jaar met een ADHD-RS-IV score > 32, een CGI-S-schaal van minimaal 4 (schaal 1-7) en een normale bloeddruk

Belangrijke uitsluitingscriteria: psychiatrische en cardiovasculaire co-morbiditeit. Tijdens en een maand voor het onderzoek mocht geen gedragstherapie worden gestart. Eerder begonnen gedragstherapie mocht worden gecontinueerd, mits het tijdens het gehele onderzoek bleef plaatsvinden

Analyse van de resultaten: 'intention-to-treat', 'last observation carried forward'

Onderzoeksduur: 10 weken (kinderen 6-12 jr.) of 13 weken (jongeren 13-17 jr.), waarvan respectievelijk 4 en 7 weken dosisoptimalisatie en 6 weken onderhoudsbehandeling. Daarna volgden 2 weken dosisvermindering en 1 week follow-up

Randomisatie: via een 'interactive voice system', met stratificatie naar leeftijdsgroep en land

Aantal patiënten: in totaal 338, 114 in de guanfacinegroep, 112 in de atomoxetiegroep en 111 in de placebogroep. Uitval: 24 in de guanfacinegroep, 23 in de atomoxetiegroep en 19 in de placebogroep, waarvan resp. 9, 5 en 1 door bijwerkingen. De meest gerapporteerde reden was gebrek aan effectiviteit (resp. 5, 5 en 14 van de patiënten)

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 10,9 jaar (guanfacine), 10,5 jaar (atomoxetine) en 11 jaar (placebo), 73,9% jongens, 28,2% jongeren

Trialregistratienummer: NCT01244490/EudraCT-2010-018579-12

De ADHD-RS-IV totaalscore was statistisch significant afgenomen ten opzichte van placebo met respectievelijk 8,9 punten (95% BI=5,9-11,9) in de guanfacinegroep en

Tabel 1. Resultaten afname ADHD-RS-IV symptoomscore.⁴

	Guanfacine	atomoxetine	placebo
Aantal patiënten	114	112	111
Gemiddelde uitgangswaarde ADHD-RS-IV score (van max. 54)	43,1	43,7	43,2
Gemiddelde afname ADHD-RS-IV score ten opzichte van de uitgangswaarde	23,9	18,8	15,0
Gemiddelde afname ADHD-RS-IV score t.o.v. placebo (95% BI)	8,9 (5,9-11,9)	3,8 (0,7-6,8)	
Aantal responders (%)*	64,3	55,4	42,3
Absolute risicoreductie t.o.v. placebo (%) (95% BI)	21,9 (9,2-34,7)	13,0 (0,0-26,0)	
NNT	4,5	7,7	

* aantal patiënten met > 30% afname in de ADHD-RS-IV totaalscore

3,8 punten (0,7-6,8) in de atomoxetinegroep (tabel 1). De studie was alleen opgezet om een verschil tussen guanfacine en placebo aan te tonen.⁴

In het tweede gerandomiseerde onderzoek uit 2015 werd guanfacine vergeleken met placebo.⁵ De primaire uitkomstmaat was de verandering in symptoomscore op de ADHD-RS-IV rating scale. In het onderzoek werden jongeren van 13 tot 17 jaar met de diagnose ADHD ingesloten. Zij werden verdeeld in een guanfacinegroep en een placebogroep. In 7 weken werd guanfacine (1 tot 7 mg) getitreerd naar de optimale dosering. Een afname van tenminste 30% op de ADHD-RS-IV totaalscore ten opzichte van de uitgangswaarde werd als klinisch relevant beschouwd. De dosis werd verhoogd tot deze afname werd bereikt, tenzij een hogere dosis werd verdragen en een verdere verbetering bereikt. Wanneer een afname van 30% niet werd bereikt werd de met 7 weken ingestelde dosis gecontinueerd. Daarna volgde een onderhoudsperiode van 6 weken en een afbouwperiode van 2 weken.

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind en placebogecontroleerd fase III-onderzoek, uitgevoerd in meerdere onderzoekscentra

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door Shire (producent Intuniv®)

Belangenverstrengeling: 7 van de 9 auteurs, onduidelijk voor 2 auteurs

Powerberekening: om een verschil van 4 punten te kunnen vaststellen met een power van 85% werd berekend dat 310 deelnemers (155 per behandelarm) nodig waren

Insluitingscriteria: meisjes en jongens met leeftijd 13-17 jaar, ADHD-RS-IV score > 32, een CGI-S score van minimaal 4 en een normale bloeddruk. Tijdens en een maand voor het onderzoek mocht geen gedragstherapie worden gestart. Eerder begonnen gedragstherapie mocht worden gecontinueerd, mits het tijdens het gehele onderzoek bleef plaatsvinden

Belangrijke uitsluitingscriteria: psychiatrische en cardiovasculaire comorbiditeit en medicatie

Analyse van de resultaten: 'intention-to-treat'

Onderzoeksduur: 7 weken dosisoptimalisatie gevolgd door 6 weken onderhoudsdosering. Daarna

volgden 2 weken dosisvermindering en 1 week follow-up

Randomisatie: via een 'interactive voice system' met stratificatie naar geslacht en gewicht

Aantal patiënten: In totaal 312, waarvan 157 in de guanfacinegroep en 155 in de placebogroep. Uitval was 51 in de guanfacine groep en 52 in de placebo groep, waarvan respectievelijk 9 en 3 vanwege bijwerkingen. De meest genoemde reden was gebrek aan effectiviteit, respectievelijk bij 9 en 25 patiënten

Patiëntkenmerken: Gemiddelde leeftijd was 14,5 jaar (guanfacine), 14,6 jaar (placebo), aantal jongens 64,7 %

Trialregistratienummer: NCT01081132

De onderzoekspublicatie vermeldt geen exacte cijfers voor het verschil tussen guanfacine en placebo met betrekking tot de verandering in symptoomscore op de ADHD-RS-IV rating scale (de primaire uitkomstmaat). In het 'Assesment report' van het EMA staat dat in dit onderzoek de ADHD-RS-IV totaalscore was afgenomen in de guanfacine groep ten opzichte van placebo met 6,2 (3,7-8,7) punten (tabel 2).⁹ In onderstaande tabel worden de cijfers uit het EMA-rapport weergegeven.

Het derde onderzoek was een gerandomiseerde onttrekkingsstudie uit 2016, waarin guanfacine werd vergeleken met placebo.⁶ Deze onttrekkingsstudie onderzocht de langetermijnwerkzaamheid van guanfacine. In dit onderzoek werden kinderen en jongeren van 6 tot 17 jaar met een diagnose van ADHD ingesloten. In een 7 weken durende open-labelfase werd guanfacine getitreerd naar de optimale dosering. Daarna volgde een open onderhoudsperiode van 6 weken. Patiënten met een afname van 30% of meer (responders) werden ingesloten in een dubbelblinde onderhoudsperiode en gerandomiseerd naar een placebogroep of naar een groep die guanfacine bleef gebruiken. In de placebogroep werd dosering van guanfacine afgebouwd. Het primaire eindpunt was 'falen van de behandeling'. Deze werd door de onderzoekers gedefinieerd als een toename van de ADHD-RS-IV score van tenminste 50%, een toename van 2 of meer punten op de CGI-S-score of terugtrekking uit het onderzoek om andere redenen.

Tabel 2. Resultaten afname ADHD-RS-IV symptoomscore.^{5,9}

	Guanfacine	placebo
Aantal patiënten	157	155
Gemiddelde uitgangswaarde ADHD-RS-IV score (van max. 54)	39,9	40,0
Gemiddelde afname ADHD-RS-IV score ten opzichte van de uitgangswaarde	25,7	19,5
Gemiddelde afname ADHD-RS-IV score t.o.v. placebo (95% BI)	6,2 (3,7-8,7)	
Aantal responders % *	66,9	45,8
Absolute risicoreductie t.o.v. placebo % (95% BI)	21,1 (10,3-31,9)	
NNT	4,7	

*) aantal patiënten met > 30% afname in de ADHD-RS-IV totaalscore

Soort onderzoek: gerandomiseerde dubbelblind en placebogecontroleerde fase III-onttrekkingsstudie uitgevoerd in meerdere onderzoekscentra

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door Shire (producent Intuniv®)

Belangenverstrengeling: 11 van de 11 auteurs

Powerberekening: om een significant verschil voor de primaire uitkomstmaat (treatment failure rate) te kunnen vaststellen met een power van 90% werd berekend dat 280 deelnemers (140 per behandelarm) nodig waren. Uitgaande van geschiktheid van 55% van de deelnemers voor inclusie, waren er 510 deelnemers nodig voor de dosistitreringsfase

Insluingscriteria: meisjes en jongens (6-17 jaar) met een ADHD-RS-IV score >32, een CGI-S van minimaal 4 en een normale bloeddruk en een afname van 30% op de ADHD-RS-IV schaal aan het einde van de open onderhoudsperiode

Belangrijke uitsluitingscriteria: psychiatrische en cardiovasculaire comorbiditeit, drugs en alcoholmisbruik. Het is niet bekend of gedragstherapie tijdens het onderzoek was toegestaan

Analyse van de resultaten: 'intention-to-treat', 'last observation carried forward'

Onderzoeksduur: 7 weken open label dosisoptimalisatie, gevolgd door 6 weken open label onderhoudsdosering, 26 weken dubbelblinde dosisonttrekkingsperiode, 2 weken dosisafbouw en 1 week follow-up

Randomisatie: via een 'interactive voice system', stratificatie op land en leeftijdsklasse

Aantal patiënten: 316 patiënten in de onttrekingsstudie, 157 in de guanfacinegroep en 159 in de placebogroep. Uitval: 81 in de guanfacinegroep en 106 in de placebogroep, waarvan respectievelijk 3 en 2 door bijwerkingen. De meest gerapporteerde reden was gebrek aan effectiviteit (respectievelijk 13 en 20 patiënten)

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 10,7 jaar (guanfacine), 11 jaar (placebo), aantal jongens 74,3 %

Trialregistratienummer: NCT01081145, EUDRACT 2009-018161-12

In de guanfacinegroep kwam het eindpunt 'falen van de behandeling' voor bij 49,3%. In de placebogroep was dit 64,9% met een statistisch significant verschil van 15,6% (4,5-26,6) ten opzichte van guanfacine. De gemiddelde ADHD-RS-IV totaalscore was in de placebogroep significant meer toegenomen dan in de guanfacinegroep met een verschil van 6,24 (3,84-9,01) (tabel 3). De tijd tot falen van de behandeling was 56 dagen (44-97) voor placebo en 218 dagen (118-niet berekenbaar) voor guanfacine. Dit secundaire eindpunt is pas later in het onderzoek per amendement aan het protocol toegevoegd.

Tabel 3. Resultaten toename ADHD-RS-IV symptoomscore.*

	Guanfacine	placebo
Aantal patiënten	150	151
Falen van de behandeling %*	49,3	64,9
Absolute risicoreductie t.o.v. placebo % (95% BI)	15,6 (4,5-26,6)	
NNT	6,4	
Gemiddelde ADHD-RS-IV score (van max. 54) na 13 weken behandeling met guanfacine (uitgangswaarde)	12,3	13,0
Gemiddelde ADHD-RS-IV score (van max. 54) aan het einde van het onderzoek	20,3	27,0
Toename ADHD-RS-IV score placebo t.o.v. guanfacine (95% BI)	6,24 (3,84-9,01)	
Tijd tot 'falen van de behandeling' (dagen)	218 (118-niet berekenbaar)	56 (44-97)

* 'treatment failure' = toename in de ADHD-RS-IV totale score van tenminste 50%

Bijwerkingen

Volgens de productinformatie zijn de meest voorkomende bijwerkingen (>1/10): slaperigheid (40,6%), hoofdpijn (27,4%), vermoeidheid (18,1%), pijn in de bovenbuik (12,0%) en sedatie (10,2%). Ernstige bijwerkingen volgens de productinformatie zijn: hypotensie (3,2%), gewichtstoename (2,9%), bradycardie (1,5%) en syncope (0,7%). De bijwerkingen slaperigheid en sedatie komen in het begin voor en duren gewoonlijk 2 tot 3 weken. Vanwege het risico op hypotensie en bradycardie wordt aangeraden de dosering langzaam op te bouwen. Ook bij stoppen van de behandeling moet de dosering worden afgebouwd om hypertensie en een verhoogde hartslag te voorkomen.¹

Er is een open label fase III-onderzoek gedaan naar de veiligheid van guanfacine, waarvan de resultaten recent zijn gepubliceerd.¹⁰ In deze vervolgstudie van twee eerder besproken onderzoeken^{4,6} werden patiënten gedurende 2 jaar met guanfacine behandeld. Het schema was 7 weken dosisoptimalisatie, gevolgd door 95 weken onderhoudsbehandeling en tenslotte 2 weken afbouw van de dosis. Het primaire eindpunt was veiligheid en verdraagbaarheid van guanfacine.

Soort onderzoek: gerandomiseerde open label extensiestudie

Financiering: gesponsord door Shire (producent Intuniv®)

Belangenverstrengeling: 6 van de 6 auteurs

Insluingscriteria: om te worden ingesloten moesten de patiënten de eerdere onderzoeken hebben voltooid inclusief de follow-up

Belangrijke uitsluitingscriteria: psychiatrische en cardiovasculaire comorbiditeit, drugs en alcoholmisbruik

Analyse van de resultaten: 'intention to treat'

Onderzoeksduur: 7 weken dosisoptimalisatie, daarna 95 weken onderhoudsdosering en tenslotte 2 weken dosisafbouw

Aantal patiënten: totaal 214 patiënten, 133 voltooiden de studie. Bijwerkingen waren voor 7 deelnemers reden van uitval en gebrek aan effectiviteit voor 19 deelnemers

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 11,7 jaar, aantal jongens 73,8%

Trialregistratienummer: NCT01500694

177 (82,7%) patiënten meldden een bijwerking waarvoor behandeling nodig was. Bijwerkingen die bij meer dan 10% van de patiënten voorkwamen waren somnolentie (36,0%), hoofdpijn (28,5%), vermoeidheid (20,1%) en nasofaryngitis (11,7%). Bij 4,7% van de patiënten werden ernstige bijwerkingen geconstateerd en in 3,3% van de gevallen leidde dit tot stoppen van de medicatie. De 'sedatieve' bijwerkingen somnolentie, sedatie en hypersomnie piekten in week drie en namen daarna af. Er was een kleine afname in de bloeddruk: 0,6 mmHg systolisch en 0,2 mmHg diastolisch. De gevonden resultaten komen grotendeels overeen met de in de productinformatie opgenomen informatie.¹⁰

Contra-indicaties, interacties, zwangerschap en borstvoeding

De G-Standaard van de KNMP geeft aan dat guanfacine een substraat is voor het enzym CYP3A4. Bij gelijktijdig gebruik van de CYP3A4-inductoren zoals carbamazepine, fenytoïne of rifampicine kan de werking van guanfacine afnemen. Bij gelijktijdig gebruik met CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol en itraconazol, is het risico op bijwerkingen verhoogd. Ook gebruik van grapefruitsap kan door remming van CYP3A4 het risico op bijwerkingen verhogen.³

Er is volgens de productinformatie zeer beperkte informatie over guanfacine bij zwangerschap en borstvoeding. Gebruik van guanfacine bij zwangerschap en borstvoeding wordt daarom ontraden.¹

Beschouwing

Guanfacine is in geen van de registratiestudies onderzocht in de juiste populatie. Het falen van de behandeling met centraal stimulerende middelen of het bestaan van een contra-indicatie voor het gebruik van deze geneesmiddelen was geen inclusiecriteria in de verschillende onderzoeken. Hoewel statistisch significant laten de onderzoeken daarnaast een beperkt effect zien ten opzichte van placebo. Ook blijkt ongeveer 50% van de patiënten bij wie initieel een voldoende effect was vastgesteld en die guanfacine langer dan een paar maanden gebruiken, te stoppen met het gebruik door gebrek aan effectiviteit. Dit is weliswaar minder dan bij placebo maar doet toch vermoeden dat de werkzaamheid van guanfacine in de loop van de tijd afneemt.

In het eerste onderzoek werd ook het met guanfacine vergelijkbare geneesmiddel atomoxetine meegenomen. Dit onderzoek werd echter niet opgezet om guanfacine met atomoxetine te vergelijken. In de overige

fase III-onderzoeken werd niet met atomoxetine, of andere bestaande behandelingen vergeleken. Ook is er geen vergelijkend onderzoek met het off label bij ADHD toegepaste clonidine, dat een met guanfacine vergelijkbaar werkingsmechanisme heeft en een stuk goedkoper is dan guanfacine (tabel 4).

In het onderzoek naar de bijwerkingen bij chronisch gebruik werden patiënten ingesloten die eerder onderzoek naar de werkzaamheid volledig hadden afgerond. De patiënten die al eerder bijwerkingen ondervonden en daarom met de onderzoeken waren gestopt zijn niet meegenomen en dus is er mogelijk een onderschatting van het aantal daadwerkelijke bijwerkingen. Opvallend is de hoge frequentie aan bijwerkingen en het lage aantal uitvallers door bijwerkingen in de onderzoeken. Omdat vergelijkend onderzoek met bestaande behandelingen ontbreekt is niet in te schatten of de behandeling met guanfacine meer of minder bijwerkingen geeft.

Literatuurreferenties

1. Productinformatie Intuniv®. Via www.ema.europa.eu/ema/
2. Zorginstituut Nederland. GVS-rapport 16/13 Guanfacine (Intuniv®). Via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/07/18/gvs-advies-guanfacine-intuniv-bij-adhd> <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/07/18/guanfacine-intuniv-bij-adhd>
3. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2018. Via: KNMP Kennisbank.
4. Hervas A, Huss M, Johnson M, McNicholas F, van Stralen J, Sreckovic S, et al. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(12):1861–72
5. Wilens TE, Robertson B, Sikirica V, Harper L, Young JL, Bloomfield R, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Guanfacine Extended Release in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54(11):916–25.
6. Newcorn JH, Harpin V, Huss M, Lyne A, Sikirica V, Johnson M, et al. Extended-release guanfacine hydrochloride in 6–17-year olds with ADHD: a randomised-withdrawal maintenance of efficacy study. *J of Child Psychol Psychiatry.* 2016;57(6):717–28.
7. Multidisciplinaire Richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen. Utrecht: Trimbos-instituut, 2005. Via: <https://assets-sites.trimbos.nl/docs/b6db43c7-4c89-4b75-831f-8ffa0356a528.pdf>.
8. Stijntjes F, Hassink-Franke L, Kruishoop A, Beeres MPJ, Eekhof H, Van Manen S, et al. NHG-Standaard ADHD bij kinderen. *Huisarts Wet* 2014;57(11):584-94. Via: <https://www.nhg.org/?q=standaarden/volledig/nhg-standaard-adhd-bij-kinderen>.
9. EMA Assesment report Intuniv EMA/CHMP/534329/2015. Via: www.ema.europa.eu/ema/
10. Huss M, Dirks B, Gu J, Robertson B, Newcorn J, Ramos-Quiroga JA. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018 Feb 13. doi: 10.1007/s00787-018-1113-4.

Tabel 4. Stof en merknamen

Stofnaam	merknaam®	dosering (DDD)	kosten per 30 dagen (€)
guanfacine	Intuniv	3 mg	80,81
atomoxetine	Strattera	80 mg	110,64
methylfenidaat kortwerkend	merkloos	30 mg	4,20-8,13
	Ritalin	30 mg	10,89
methylfenidaat langwerkend	merkloos	30 mg	35,33
	Concerta Equasym	30 mg	31,18-47,35
	Kinecteen Medikinet		
clonidine	merkloos	0,1 mg	9,60
	Dixarit	0,1 mg	7,20
dexamfetamine	Amfexa	15 mg	81,54

DDD: 'Defined Daily Dose'. Prijzen gebaseerd op de G-standaard van de KNMP van oktober 2018. Er is geen rekening gehouden met couvertafspraken tussen zorgverzekeraars en fabrikanten.

DELIER BIJ TERMINALE PATIËNTEN

Antipsychotica niet nuttig?

dr A.J.F.A. Kerst

Bij terminale patiënten is het optreden van een delier geen uitzondering. Als niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende helpen, lijkt het logisch over te gaan tot een behandeling met antipsychotica zoals haloperidol en risperidon. Recent onderzoek laat echter zien dat de logica hierachter ontbreekt. Sterker nog, er zijn aanwijzingen voor een averechts effect waarbij de terminale patiënt geen voordeel heeft van behandeling, maar wel wordt geconfronteerd met de bijwerkingen. De richtlijnen mogen meer aangescherpt worden en rekening houden met het minimale nut van antipsychotica bij delirante terminale patiënten.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Bij terminale patiënten met een delier die zijn opgenomen in een hospice, lijken haloperidol of risperidon gecombineerd met een basisbehandeling minder werkzaam dan alleen een basisbehandeling.**
- **De gepresenteerde bevindingen gelden voor patiënten opgenomen in een hospice, er mag echter worden aangenomen dat het palliatieve gebruik van antipsychotica bij terminale patiënten ook in de thuissituatie weinig nuttig is.**
- **Bij terminale patiënten met een delier is een individueel rustgevende en relationele benadering met preventie van delieruitlokkende factoren de eerste behandeloptie.**
- **Voor de behandeling van een delier in de terminale fase is alleen haloperidol in Nederland geregistreerd. Het voorschrijven van risperidon, clozapine, olanzapine, quetiapine of rivastigmine voor deze indicatie is off label.**
- **Het is aan te bevelen om in de Nederlandse richtlijnen voor de behandeling van een delier in de palliatieve fase de indicatie voor gebruik van antipsychotica verder aan te scherpen.**

Inleiding

De meeste richtlijnen voor medicamenteuze behandeling van delier adviseren antipsychotica pas in te zetten als de patiënt zichtbaar lijdt of een gevaar vormt voor zichzelf of anderen.^{1 2 3} Een delier komt bij patiënten in de terminale fase vaak voor. Of het inzetten van antipsychotica zinvol is bij de behandeling van een delier van patiënten in de terminale fase werd onderzocht in een, in dit artikel te bespreken, vorig jaar verschenen studie.⁴

Onderzoek

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek werden twee oraal toegediende antipsychotica, risperidon en

haloperidol, vergeleken met placebo bij 247 terminale patiënten met een delier.⁴ Zij waren voor hun palliatieve zorg opgenomen in 11 Australische hospices. Het delier werd op een zorgvuldige en gevalideerde manier geclassificeerd en met symptom scores gekwantificeerd. Medicatie of placebo werd iedere 12 uur gedurende 3 etmalen oraal toegediend. De dosering van risperidon of haloperidol werd protocollair aangepast aan de leeftijd en aan de symptomernst van minimaal 0,5 mg tot maximaal 4 mg per dag. Daarnaast kregen alle groepen de gebruikelijke niet-medicamenteuze basisbehandeling ter correctie van mogelijk reversibele oorzaken, individueel aangepast afhankelijk van het delieruitlokkend mechanisme. Bij ernstige onrust werd subcutaan midazolam toegediend (om de 2 uur 2,5 mg).

De primaire uitkomstmaat was het gemiddelde van de laatste twee scores op dag drie op de zogenaamde 'Nursing Delirium Screening Scale' (NuDESC, zie samenvatting onderzoek) en werd gecorrigeerd voor de beginscore. De scores werden elke dag om de 8 uur vastgelegd. Secundaire uitkomstmaten waren onder meer ernst van het delier, midazolamgebruik, extrapiramidale bijwerkingen en sedatie.

Financiering: Australische overheid (Ministerie van Gezondheidszorg) en aanvullende subsidie van de Australische Gezondheidsraad

Belangenverstrengeling auteurs: geen gemeld

Onderzoeksopzet: gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd in 11 hospice-instellingen

Insluutingscriteria: volwassen patiënten met een progressieve terminale ziekte voor wie opname nodig was in een hospice-instelling met specialistische palliatieve zorgverleners en met een DSM-geclassificeerde delierdiagnose, een delierscore van zeven of meer volgens de Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) en een score van één of meer volgens drie domeinen van de Nursing Delirium Screening Scale (NuDESC): ongepast gedrag, ongepaste communicatie en waarneemstoornissen zoals hallucinaties (totaalscore 0, geen symptomen, tot 6, maximale symptomen)

Belangrijke uitsluitingscriteria: regelmatig gebruik van antipsychotica, extrapiramidale ziekten, verlengd QT-syndroom, klinisch te verwachten overlijden binnen 7 dagen, CVA in de voorafgaande 30 dagen

Powerberekening: omdat geen eerder onderzoek bekend was, werd de power berekend op basis van consensus van de betrokken deskundigen. Gebaseerd op een (klinisch relevante) afname van minimaal 1 op de NuDESC en een power van 80% zouden 55 patiënten per groep moeten worden ingesloten. In verband met de verwachte uitval werd vastgesteld dat 80 patiënten per groep moesten worden gerandomiseerd

Analyse van de resultaten: intention-to-treat

Onderzoeksduur: 3 dagen

Aantal patiënten: 249 gerandomiseerd (risperidon 82, haloperidol 81, placebo 86), 172 volbrachten de hele studie (risperidon 47, haloperidol 61, placebo 64). De meest voorkomende reden voor uitval was

verslechtering van de toestand van de patiënt (risperidon 16, haloperidol 8, placebo 7).

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd ca. 75 jaar, ca. 70% mannen, ca. 88% kankerdiagnose, morfinegebruik ca. 40%, MDAS-score ca. 15

Trial registratie: ACTRN 12607000562471

Na 3 dagen was in alle behandelgroepen een afname te zien van de deliersymptomen volgens een vergelijkbaar patroon. De primaire uitkomstmaat, het gemiddelde van de laatste twee NuDESC-scores op de derde en laatste onderzoeksdag, bleef in de risperidonarm echter 0,48 punten hoger dan in de placebogroep (95%BI=0,09-0,86) en in de haloperidolarm 0,24 punten hoger (0,06-0,42).

Met betrekking tot de secundaire uitkomstmaten bleef de ernst van het delier (MDAS-score) per dag gemiddeld hoger in de antipsychoticagroepen. Het verschil was echter alleen statistisch significant in de risperidongroep. Toediening van midazolam was nodig bij ongeveer één op de zes patiënten in de placebogroep versus één op de drie patiënten die een antipsychoticum kregen. Er waren significant meer extrapyramidale bijwerkingen in beide antipsychoticagroepen ten opzichte van de placebogroep. Sedatie als bijwerking kwam minder vaak voor bij patiënten die een placebobehandeling kregen, maar dit verschil was niet statistisch significant.

Volgens de onderzoekers resulteert bij terminale patiënten een medicamenteuze aanpak van delier met antipsychotica naast de reguliere zorg in een slechtere score voor de ernst van de deliersymptomen in vergelijking met een placebobehandeling.^{4,4}

Medicamenteuze behandeling van delier volgens de richtlijnen

Richtlijn delier volwassenen en ouderen NVKG¹

De richtlijn waarschuwt voor de beperkte wetenschappelijke onderbouwing van medicamenteuze behandelingen bij een delier en dat de te verwachte gunstige effecten moeten worden afgewogen tegen de potentiële bijwerkingen. Routinematige preventieve medicamenteuze behandeling wordt afgeraden. Behandeling van delier is alleen aangewezen als niet-medicamenteuze behandeling faalt of bij symptomen als agitatie en psychotische verschijnselen. Haloperidol is dan behandeling van eerste keuze, gevolgd door de atypische antipsychotica risperidon of olanzapine.

NHG-Standaard Delier 2014²

Ook het NHG raadt aan niet routinematig te starten met de medicamenteuze behandeling van delier, en alleen te behandelen bij specifieke symptomen. De voorkeur gaat uit naar haloperidol (2 dd 0,5-1,5 mg oraal, maximaal 1 week, in crisissituaties max. 10 mg/dag, in de palliatieve situatie max. 20 mg/dag). Bij blijvende onrust wordt geadviseerd een benzodiazepine toe te voegen. Wanneer dit onvoldoende werkt, wordt aangeraden te

overleggen met een medisch specialist. Risperidon kan eventueel worden toegepast bij langdurige symptoombestrijding. Andere antipsychotica worden niet geadviseerd.

Landelijk richtlijn Delier Integraal Kankercentrum Nederland 2010³

In deze richtlijn wordt een stappenplan aanbevolen met als eerste een aantal niet-medicamenteuze adviezen. Als tweede stap dient bij patiënten met verwardheid gestart te worden met haloperidol 0,5 tot 2 mg oraal, buccaal, intramusculair, subcutaan of intraveneus elk half uur (bij parenterale toediening) tot effect optreedt. Onderhoudsdosering 1-5 mg/24 uur met maximum 10 mg/24 uur parenteraal en 20 mg/24 uur oraal. De richtlijn raadt aan lager te doseren bij ouderen. Deze hoge doseringen zijn gebaseerd op consensus van de werkgroepleden van de richtlijn, en worden niet ondersteund door gerandomiseerd onderzoek. Als haloperidol gecontra-indiceerd is in verband met de ziekte van Parkinson wordt clozapine geadviseerd. Bij onvoldoende effect van haloperidol na 5-7 dagen kunnen volgens de richtlijn off label andere antipsychotica worden geprobeerd (olanzapine, risperidon, quetiapine of rivastigmine).

Beschouwing

Opnieuw blijkt de betrekkelijke klinische waarde van antipsychotica bij ernstig zieke en kwetsbare patiënten. Terminale patiënten opgenomen in een hospice-instelling lijken zelfs slechter af wanneer risperidon of haloperidol toegevoegd wordt aan de niet-medicamenteuze individuele basisbehandeling met zorg voor het vermijden van stress- en delieruitlokkende factoren. De onderzochte patiëntenpopulatie is een andere groep van patiënten dan zij die in hun laatste levensfase thuis verzorgd worden. Maar dit goed uitgevoerde onderzoek geeft zeker argumenten om niet alleen in hospices, maar ook in thuiszorgsituaties strikt om te gaan met antipsychotica bij de palliatieve zorg van terminale delirante patiënten.

De Nederlandse multidisciplinaire richtlijn Delier volwassenen en ouderen uit 2013, een initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie, de NHG-Standaard Delier uit 2014 van het Nederlands Huisartsen Genootschap en de richtlijn Delier van het Integraal Kankercentrum Nederland uit 2010 zouden wat betreft het palliatieve gebruik van antipsychotica bij terminale patiënten met een delier aangescherpt mogen worden.^{1 2 3} Met uitzondering van haloperidol is in Nederland de toepassing van risperidon (en de andere in dit artikel genoemde middelen) bij de behandeling van een delier off label, met alle daarbij horende consequenties voor de voor-schrijver.

Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website www.ge-bu.nl.

FOAMVERBAND BIJ CHRONISCHE COMPLEXE WONDEN

Is de toepassing evidence-based?

mw S. van der Heijden MSc

Chronische wonden bij open benen (veneuze beenulcera), doorliggen (decubitus) en suikerziekte (diabetische voetulcera) komen zeer veel voor. De behandeling ervan is complex, intensief en gaat met hoge zorgkosten gepaard. Behandelrichtlijnen hiervoor adviseren verschillende door vele fabrikanten geproduceerde (dure) wondverbanden, vaak zonder bewezen werkzaamheid. Systematisch literatuuronderzoek laat zien dat bewijs voor werkzaamheid van foamverbanden vooralsnog ontbreekt. In de praktijk resteren dan alleen subjectieve argumenten en argumenten met betrekking tot kosteneffectiviteit om foamverbanden bij chronische wonden toe te passen. Goed opgezet onderzoek naar de werkzaamheid van het relatief dure foamverband, maar zeker ook van andere wondbehandelingen, is zeer gewenst.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Bij de behandeling van chronische wonden geven richtlijnen de zorgverlener de keus uit veel verschillende verbanden zonder dat bekend is of werkzaamheid ervan is aangetoond.**
- **Over foamverband is geen kwalitatief goed onderzoek bekend dat de effectiviteit ervan bij veneuze beenulcera, decubitus of diabetische voetulcera aantoonst in vergelijking met andere verbandmaterialen.**
- **De keuze voor de toepassing van foamverband bij chronische wonden kan alleen worden gebaseerd op subjectieve redenen zoals de voorkeur van de patiënt of zorgverlener.**
- **Vanwege het ontbreken van bewijs voor werkzaamheid kan het kostenaspect een argument zijn om toepassing van foamverbanden achterwege te laten en te kiezen voor traditionele niet-verklevende verbanden.**

Inleiding

Veneuze beenulcera, diabetische voetulcera en decubituswonden zijn in verschillende mate chronische en complexe wonden die gepaard gaan met hoge ziektelast, een verminderde kwaliteit van leven en, in het bijzonder bij decubitus, met meer ziekenhuisopnamen en een groter risico op morbiditeit en mortaliteit. De behandeling van deze chronische wonden kent verschillende onderdelen waaronder de toepassing van verbandmiddelen. In de richtlijnen worden verschillende verbandmiddelen aangeraden, waarvan vaak onbekend is of de werkzaamheid ervan adequaat is onderzocht. Drie Cochrane-reviews onderzochten de werkzaamheid van foamverbanden in vergelijking met andere wondverbandmiddelen bij respectievelijk

veneuze beenulcera, diabetische voetulcera en decubituswonden.^{1 2 3} Dit artikel bespreekt de resultaten van deze reviews, na een korte introductie met algemene achtergrondinformatie.

Veneuze beenulcus, of *ulcus cruris venosum*, is een zwerend defect van de huid van het onderbeen die wordt veroorzaakt door een chronisch verstoorde veneuze afvoer uit de huid (veneuze insufficiëntie). De genezingsduur is relatief lang en kan weken tot maanden duren.⁴

Bij een **diabetisch voetulcus** is er sprake van een defect van de dermis en epidermis van de voet als complicatie bij diabetes mellitus door met name beschadigingen van perifere bloedvaten en zenuwen. Diabetische voetulcus kent een lange genezingsstijd die wordt geschat op 2 tot 5 maanden.

De aandoening **decubitus** ontstaat als gevolg van druk of druk in samenhang met onderling verschuiven van huidlagen en gaat vaak gepaard met huidnecrose. De duur van de behandeling is van veel factoren afhankelijk en kan weken tot maanden duren.

Voor achtergrondinformatie over de pathofysiologie van wondgenezing en behandelrichtlijnen wordt verwezen naar een eerder Ge-Bu artikel over antiseptische wondbedekkers bij complexe wonden.⁵

Wondverbanden

Medische hulpmiddelen

Verbandmiddelen behoren tot de medische hulpmiddelen. Aan medische hulpmiddelen worden voor registratie met betrekking tot onderzoek naar effectiviteit minder strenge registratie-eisen gesteld dan bij geneesmiddelen. Volgens de laatste Verordening van het Europees Parlement en de Raad betreffende medische hulpmiddelen van mei 2017, behoren verbandmiddelen zonder actieve stof tot klasse I, IIa of IIb. Klasse I-verbandmiddelen worden gebruikt als mechanische barrière, als kompres of voor de absorptie van exsudaat. Onder klasse IIa vallen de verbandmiddelen die voornamelijk zijn bestemd voor de verzorging van de micro-omgeving van de verwonde huid of slijmvlies. De verbandmiddelen vallen in klasse IIb wanneer de verbanden worden toegepast bij letsels aan de huid waarbij de lederhuid of het slijmvlies doorbroken is, en zij een secundair genezend effect hebben. De eisen waaraan de verbandmiddelen per klasse moeten voldoen, zijn uitgewerkt in een eerder Ge-Bu artikel.⁶

Verbandmiddelen behoren tot de meest gebruikte hulpmiddelen in de gezondheidszorg. Een deel van deze verbandmiddelen wordt vergoed door de zorgverzekeraar. Dit is het geval bij bepaalde huidaandoeningen, zoals constitutioneel eczeem en complexe of langdurige (> 14 dagen) wonden.^{7 8 9} In 2017 vormden deze verbandmiddelen met circa 84 miljoen euro, 5,9% van het totaal aan vergoede hulpmiddelen per jaar en telde naar schatting 330.300 gebruikers. Het totaal aan vergoeding voor hulpmiddelen

was 1,43 miljard euro in 2017.¹⁰ Cijfers om het aandeel van foamverbanden in dit bedrag te berekenen zijn niet beschikbaar.

Keuze en kosten wondverband

De keuze voor een bepaald type wondverband hangt samen met het doel van de behandeling. Het doel van de behandeling kan zijn het verwijderen van necroseweefsel, het reinigen van de wond, het beschermen van wond- en wondranden, het creëren of behouden van een vochtig wondmilieu, het absorberen van exsudaat, het bestrijden van een infectie en/of het bestrijden van geur. Voor ieder doel zijn verschillende verbandtypes ontwikkeld met een veronderstelde werkzaamheid voor dat specifieke doel (tabel 1). In het geval van decubitus of een diabetisch voetulcus wordt de keuze door de diverse wondrichtlijnen vaak zonder duidelijk bewijs voor een voorkeur voor het type verband overgelaten aan het oordeel van de zorgverlener in de praktijk, zoals arts, (wond) verpleegkundige of doktersassistente. De richtlijn *Ulcus cruris venosum* van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) concludeert dat er geen meerwaarde is van moderne wondbedekkers ten opzichte van traditionele wondbehandeling en adviseert (traditionele) niet-verklevende wondbedekkers.¹¹ In de NHG-Standaard *Decubitus*¹² wordt de zorgverlener verwezen naar verschillende websites, waaronder die van wondbedekkers.nl. De informatie op deze website wordt mede aangeleverd door de verschillende fabrikanten van wondbedekkers en de auteurs van de website vermelden een disclaimer voor de

adviezen en productinformatie die mogelijk verouderd kunnen zijn.

Op de site wondbedekkers.nl zijn verbandmiddelen per categorie in te zien met informatie over de kosten en het Z-Indexnummer. Het aantal per categorie verschilt sterk, mede door de verschillende verkrijgbare grootten van de verbandmiddelen. Van foamverbanden bestaan er bijvoorbeeld 329 verschillende producten.

Een exacte vergelijking van prijzen van verbandmiddelen is niet goed mogelijk vanwege de grote hoeveelheid verschillende producten, de verschillende inkoopmethoden en de verschillende marges die fabrikanten hanteren. Volgens de website wondbedekkers.nl kost een foamverband van 10 x 10 cm gemiddeld, ongeacht merk, per stuk € 10,92. Vette gaasverbanden die ook bij ulcera worden toegepast, kosten bijvoorbeeld per stuk gemiddeld € 3,58 voor een verband van 10 x 10 cm. Het is onduidelijk of dit in- of verkooprijzen zijn en of deze in- of exclusief BTW zijn.¹³

Een andere reden waarom een prijsvergelijking niet eenvoudig is, is het gegeven dat bepaalde verbanden in de praktijk minder vaak vervangen worden of hoeven worden dan andere verbanden, waardoor de prijs relatief gezien anders kan uitvallen.

Onderzoek

Veneuze beenulcera

Het eerste systematische literatuuroverzicht van Cochrane had als doel het vaststellen van het effect van foamverbanden

Tabel 1. Indeling wondbedekkers.³

Type wondbedekker	Onderverdeling	Toelichting
Basis	Gaasverband	Gemaakt van geweven katoenvezels (woven) of niet geweven cellulosevezels (nonwoven).
	Kompresverband	Meerdere lagen gaasverband.
	Verbanden met lage hechting	Gaasverband ontworpen om niet aan wond te hechten door toevoeging van paraffine of vaseline (vetgazen) of een siliconenlaag.
	Wondcontactmaterialen	Gaasachtig materiaal van kunststof met mogelijke toevoeging van siliconen.
	Absorberend verband	Meerdere lagen absorberend materiaal op basis van katoen of cellulose met een toplaag van niet doorlaatbare kunststof.
Geavanceerd	Foamverband	Bevat een hydrofiele polyurethaan schuimlaag met een sponsachtige structuur. Toplaag van polyurethaan film. Grote variatie in materialen en toevoegingen.
	Alginaatverband	Verband dat in droge vorm wordt aangebracht en bij contact met de wond een gel vormt. Het bestaat uit kelp (bruin zeewier) dat opgebouwd is uit polysachariden met mannuronaat en guluronaat gebonden aan calcium of natriumionen.
	Hydrogelverband	Verband met gel van gecrosslinkte onoplosbare polymeren met zetmeel of carboxymethylcellulose. Bevat 80-99% water.
	Hydrocolloïdverband	Een hydrocolloïd matrix gebonden aan een luchtdoorlaatbare film of schuim. Een colloïd is een dispersie van lijmachtig materiaal (polyisobutyleen) met gelerende en absorberende deeltjes, zoals gelatine, pectine en carboxymethylcellulose.
	Wondfolie	Een transparante polyurethaanlaag met een hypo-allergene polyacrylaat kleeflaag. Permeabel voor zuurstof en water, niet voor micro-organismen.
	Verband met capillaire werking Geurabsorberend verband	Een verband dat is opgebouwd uit een kern van hydrofiele vezels, bijvoorbeeld katoen, tussen twee niet-klevende polyester lagen. Verband met actieve kool.
Antimicrobieel	Honingverband	Gazen gedrenkt in honing.
	Jodiumverband	Gazen gedrenkt in jodium.
	Zilververband	Verband waarin zilver-sulfadiazine, nanokristallijn zilver of zilverionen zijn verwerkt.
	Andere antimicrobiële verbanden	Verband met (andere) antibacteriële stoffen zoals chloorhexidine, fucidine of nitrofurale.
Specialistisch	Enzymbevattend wondverband	Verband met enzymen zoals collagenase (deelt collageen in kleine fragmenten) of metalloproteïnases, zoals in protease-modulerende matrixverbanden.

op de genezing van veneuze beenulcera. De primaire uitkomstmaat was complete wondgenezing die in de verschillende onderzoeken anders werd gerapporteerd. Primaire uitkomstmaten waren onder andere de tijd tot complete wondgenezing, het aantal ulcera dat genas tijdens de follow-up en de verandering in de grootte van de wond.¹

Soort onderzoek: systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door 'the National Institute for Health Research (NIHR)' als onderdeel van 'the Department of Health and Social Care' in Engeland

Belangenverstrengeling: onduidelijk voor beide auteurs

Insluitlecriteria: gerandomiseerde onderzoeken met patiënten met veneuze beenulcera ongeacht de setting waarin de behandeling plaats vond, publicatiedatum van 1990 tot 2009, ongeacht taal of publicatiestatus en inclusief abstracts met voldoende informatie voor insluiting

Belangrijke uitsluitingscriteria: onderzoek waarin niet of slechts gedeeltelijk werd gerandomiseerd

Aantal publicaties: 436 gevonden, 81 nader onderzocht, 12 onderzoeken ingesloten (reden van uitsluiten andere studies vermeld)

Aantal patiënten: 1.023 patiënten, 12 tot 159 patiënten per studie

Bias is een systematische fout in de methodologie van een onderzoek die de resultaten kan beïnvloeden. Afhankelijk van het soort onderzoek en het type bias kunnen de resultaten positief of negatief worden beïnvloed en kan de mate van beïnvloeding in grootte verschillen. In de Cochrane-reviews worden de geselecteerde onderzoeken beoordeeld aan de hand van zes criteria op risico op bias. Met deze risico-inschatting kan de variatie in resultaten tussen de opgenomen onderzoeken worden verklaard. In de Cochrane-reviews worden verschillende vormen van bias meegenomen bij de beoordeling van de kwaliteit van het onderzoek.

Selectiebias treedt op als er een verschil zit in de basiskenmerken van de te vergelijken groepen. Selectiebias kan worden voorkomen door het randomiseren van de patiënten in de verschillende behandelgroepen. Voor een degelijke randomisatie moeten de patiënten zonder voorkennis strikt willekeurig zijn ingedeeld. Bij het inschatten van het risico worden deze twee punten afzonderlijk meegenomen. Selectiebias treedt ook op wanneer de uitval in de groepen verschilt of wanneer er veel verschil zit in de ontbrekende gegevens per groep. Deze vorm van bias is niet te voorkomen dus moeten de reden en mate van uitval zorgvuldig worden gerapporteerd.

Prestatiebias verwijst naar een verschil in behandeling tussen de behandelgroepen. Deze vorm van

bias kan voorkomen worden door blinding van de patiënten en behandelaars.

Detectiebias is de bias die op kan treden bij het vastleggen van de uitkomsten. Blinding van de patiënten, behandelaars en onderzoekers kan dit uitsluiten.

Rapportagebias binnen een onderzoek treedt op bij selectieve publicatie van de gevonden resultaten. Onderzoekers zijn geneigd significante verschillen tussen behandelgroepen eerder te rapporteren dan niet-significante verschillen, waardoor de waarde van een interventie kan worden overschat.¹⁴

2 van de 12 onderzoeken vergeleken foamverband met paraffinegas bij in totaal 79 patiënten waarvan 71 patiënten in één onderzoek. Het onderzoek met de overige acht patiënten was opgezet als pilot waarbij ook andere verbandsoorten werden vergeleken. Dit onderzoek wordt hier niet verder besproken. Bij de studie met 71 patiënten was het risico op selectiebias, prestatiebias en detectiebias onduidelijk. Het risico op selectiebias door uitval werd hoog ingeschat door ontbrekende data en hoge uitval van patiënten. Het risico op rapportagebias werd laag ingeschat. Het percentage van ulcera die na 17 weken waren genezen was 23% in de groep die werd behandeld met paraffinegas en 31% in de groep die werd behandeld met foamverband. Dit verschil was niet statistisch significant (RR 1,34 [95% BI=0,61-2,92]).

In drie onderzoeken werd hydrocellulair foamverband vergeleken met polyurethaan foamverband. In één onderzoek was het risico op selectiebias door randomisatie, het risico op selectiebias door voorkennis en het risico op selectiebias door uitval laag. Het risico op prestatie-, detectie- en rapportagebias werd voor dit onderzoek echter hoog ingeschat. Het tweede onderzoek had een onbekend risico op selectiebias door randomisatie en een onbekend risico op rapportagebias. Alleen het risico op selectiebias door voorkennis werd als laag ingeschat, het risico op bias van de overige werden hoog ingeschat. Het derde onderzoek had een onbekend risico op bias voor selectiebias door voorkennis bij randomisatie, randomisatie en uitval. Alleen het risico op rapportagebias werd als laag ingeschat, het risico op prestatie- en detectiebias werd hoog ingeschat. In totaal werden er 295 patiënten ingesloten. Er kon geen significant verschil worden aangetoond in de primaire uitkomstmaat wondgenezing na 8 weken (RR 1,03 [0,60-1,78]), 16 weken (RR 1,60 [0,75-3,42]) of 24 weken (RR 1,08 [0,85-1,37]). Er werd geen verschil gevonden in pijn en in bijwerkingen. Ook was er geen verschil in de behandelkosten.

In vijf onderzoeken werd foamverband vergeleken met hydrocolloïdverband. In totaal werden 418 patiënten ingesloten. In vier onderzoeken kon het risico op selectiebias door randomisatie, prestatiebias en detectiebias niet worden ingeschat. Het risico op selectiebias vanwege uitval was hoog in één onderzoek, laag in twee onderzoeken en onbekend in de overige twee onderzoeken. De rapportagebias werd in drie onderzoeken hoog ingeschat en in

twee onderzoeken laag. Uit de meta-analyse van de resultaten bleek geen significant verschil in de primaire uitkomstmaat wondgenezing na 12 tot 16 weken (RR 1,00 [0,81-1,22]).

In de laatste drie onderzoeken werd foamverband vergeleken met verschillende andere verbanden. Het eerste onderzoek met 97 patiënten vergeleek foamverband met hydrocapillairverband en had als primaire uitkomstmaat het aantal genezen ulcera na 12 maanden. Het tweede onderzoek met 132 patiënten vergeleek foamverband met gebreide viscose en had als primaire uitkomstmaat tijd tot genezing, het aantal compleet genezen ulcera en de verandering in ulcusgrootte na 12 weken. Het derde onderzoek met acht patiënten vergeleek foamverband met protease-modulerend-matrixverband en had als primaire uitkomstmaat verandering in ulcusgrootte na 4 weken. Het risico op selectiebias (met uitzondering van één onderzoek met een laag risico op selectiebias door willekeurige randomisatie), prestatiebias en detectiebias (met uitzondering van één studie met een laag risico) kon niet worden ingeschat. Selectiebias door uitval werd in twee onderzoeken als laag geschat en was in één onderzoek onbekend. Het risico op rapportagebias was onbekend, hoog of laag in de drie onderzoeken. Op geen van de eindpunten werd een significant verschil gevonden tussen de behandelgroepen.¹

Diabetische voetulcera

Het doel van de tweede Cochrane review was het bepalen van het effect van foamverband op het genezingsproces van voetulcera bij patiënten met diabetes mellitus. Primaire uitkomstmaten waren de tijd tot genezing van het ulcus en het aantal of percentage genezen ulcera.²

Soort onderzoek: systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door 'the National Institute for Health Research (NIHR)' als onderdeel van 'the Department of Health and Social Care' in Engeland

Belangenverstrengeling: geen van de vier auteurs

Insluitingscriteria: alle onderzoeken die de effecten van foamverband evalueerden bij diabetische voetulcera, publicatiedatum van 1994 tot 2016, ongeacht taal of publicatiestatus

Belangrijke uitsluitingscriteria: onderzoeken waar ook andere wonden werden ingesloten, tenzij de resultaten van diabetische voetulcera apart werden vermeld

Aantal publicaties: 346 gevonden en gescreend, 103 nader onderzocht, 6 onderzoeken ingesloten (reden van uitsluiten andere studies vermeld)

Aantal patiënten: 157 patiënten, 18 tot 40 patiënten per studie

In drie van de zes onderzoeken zijn foamverbanden vergeleken met niet-verklevend gaasverband. In deze drie onderzoeken werden 67 patiënten ingesloten. Van twee van de drie onderzoeken was alleen een abstract beschikbaar en werd het risico op bias (ongeacht type) als onduidelijk beoordeeld. Van het derde onderzoek werd

alleen de rapportagebias als laag beoordeeld, het risico op andere soorten bias was onduidelijk. Slechts van twee onderzoeken konden de resultaten worden samengenomen. Er bleek geen verschil tussen de verschillende verbanden in het aantal genezen voetulcera (RR 2,03 [95% BI=0,91-4,55]).

In twee van de zes onderzoeken met in totaal 50 patiënten werd foamverband vergeleken met alginaatverband. Van één onderzoek werd alleen de rapportagebias als laag beoordeeld. Bij het andere onderzoek werd het risico op bias door randomisatie en rapportagebias als laag beoordeeld. Het risico op andere vormen van bias was voor beide onderzoeken onduidelijk. De follow-up was in beide onderzoeken relatief kort met 8 tot 12 weken. Het aantal genezen voetulcera bleek in beide onderzoeken niet significant te verschillen. Ook als de onderzoeken werden samengenomen was er geen significant verschil tussen foamverband en alginaatverband (RR 1,50 [0,92-2,44]).

In één onderzoek met 40 patiënten werd foamverband vergeleken met hydrocolloidverband. In dit onderzoek werd het risico op selectiebias door uitval hoog ingeschat en het risico op rapportagebias laag, het risico op de overige vormen van bias bleek onduidelijk. Er bleek na 16 weken follow-up geen significant verschil in het aantal genezen voetulcera (RR 0,88 [0,61-1,26]) of in de mediane tijd tot genezing. Deze was 16,5 dagen voor de foamverbandgroep en 15,5 dagen voor de hydrocolloidverbandgroep.²

Decubitus

Het doel van de derde Cochrane review was om de klinische effectiviteit en de kosteneffectiviteit van foamverbanden bij decubitus vast te stellen bij patiënten met bestaande decubitus. De onderzoekers includeerden onderzoeken met patiënten bij wie sprake was van een open decubitus. Primaire uitkomstmaten waren de incidentie van genezen decubitus, de tijd tot complete genezing en bijwerkingen zoals wond- of systemische infectie of toename in ulcusgrootte en -ernst.³

Soort onderzoek: systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door de 'National Health and Medical Research Council' onderdeel van het ministerie voor 'Health and Ageing' in Australië

Belangenverstrengeling: geen van de vijf auteurs

Insluitingscriteria: alle RCT's ongeacht de setting waarin de behandeling plaats vond, publicatiedatum van 1994 tot 2016, ongeacht taal of publicatiestatus

Belangrijke uitsluitingscriteria: klinisch gecontroleerd onderzoek zonder randomisatie en cross-over onderzoeken

Aantal publicaties: 1.352 gevonden, 26 nader onderzocht, 9 ingesloten (reden van uitsluiten andere studies vermeld), waarvan 8 ingesloten voor meta-analyse

Aantal patiënten: 483 patiënten, boven 59 jaar, steekproefgrootte per studie van 30 tot 199

In drie van de acht onderzoeken met in totaal 181 patiënten werd foamverband vergeleken met niet-verklevend gaasverband. In één onderzoek werd het risico op selectiebias door randomisatie als laag ingeschat, voor de overige vormen was het onduidelijk. In het tweede onderzoek werd het risico op selectiebias door randomisatie en prestatiebias als hoog beoordeeld, selectie door uitval werd als laag beoordeeld en voor de overige vormen was het onduidelijk. In het derde onderzoek werd het risico op prestatiebias en detectiebias als hoog beoordeeld, de selectiebias door randomisatie werd als laag beoordeeld en was het voor de overige vormen onduidelijk. In twee van de drie onderzoeken werd geen significant verschil gevonden in genezing na 8 weken of na 24 weken (RR 1,33 [95%BI 0,62-2,88]; RR 1,17 [0,79-1,72]). In het derde onderzoek met 95 patiënten werd een significant voordeel gevonden voor foamverband in gemiddelde tijd tot complete genezing binnen 24 weken (gemiddeld verschil 35,80 dagen [14,8-56,7]). De betrouwbaarheid van dit onderzoek werd echter door het hoge risico op bias als zeer laag beoordeeld.

In één onderzoek met 38 patiënten en een follow-up van 8 weken werd hydropolymeer foamverband vergeleken met siliconen foamverband. Het risico op detectiebias werd hoog beoordeeld, de selectiebias door uitval en rapportagebias werd laag ingeschat en was het voor de overige vormen onduidelijk. Door beperkingen in studieontwerp en ernstige onnauwkeurigheid in de verslaglegging, werd de betrouwbaarheid van het bewijs als erg laag ingeschat. Er werd geen verschil gevonden in incidentie van genezen decubitus (RR 0,89 [0,45-1,75]) of het optreden van bijwerkingen (RR 0,37 [0,04-2,11]).

In vier onderzoeken met in totaal 230 patiënten en een follow-up van 4 tot 8 weken werd foamverband vergeleken met hydrocolloidverband. In drie van de vier onderzoeken was het risico op selectiebias door voorkennis bij randomisatie onbekend en in één onderzoek werd het als laag beoordeeld. Het risico op selectiebias bij randomisatie en rapportagebias was in twee van de vier studies laag en in de andere gevallen onbekend. Het risico op prestatiebias was in twee onderzoeken onbekend en in twee onderzoeken hoog. Het risico op detectiebias was in drie onderzoeken hoog en in één onderzoek onduidelijk. Selectiebias door uitval werd in één onderzoek als hoog beoordeeld, in twee onderzoeken als laag en in één onduidelijk. In drie van deze onderzoeken werd geen verschil gevonden in het aantal genezen doorligwonden na 8 weken (RR 0,85 [0,54-1,34]). Wederom was het bewijs zeer laag van kwaliteit, mede door methodologische beperkingen en onnauwkeurigheid.

In één onderzoek met 34 patiënten werd de toepassing van foamverband vergeleken met hydrogelverband. Er was sprake van een laag risico op alle vormen van selectiebias en rapportagebias. Het risico op prestatiebias en detectiebias werd als hoog beoordeeld. Er werd geen verschil gevonden in het aantal genezen doorligwonden na 8 weken (RR 1,00 [0,78-1,28]) en in de tijd tot complete genezing na 8 weken (gemiddeld verschil 5,67 dagen [-4,03-15,37]).³

Beschouwing

Op basis van de besproken Cochrane systematische literatuuroverzichten blijkt dat de behandeling van chronische complexe wonden met foamverband in vergelijking met ander verbandmateriaal kwalitatief en kwantitatief onvoldoende is onderzocht om een uitspraak te kunnen doen over werkzaamheid. De vermelding van foamverbanden in diverse richtlijnen als optie met een veronderstelde werkzaamheid bij wondbehandeling en -verzorging kan tot op heden niet worden bevestigd door deugdelijk onderzoek. Het gebrek aan bewijs voor de werkzaamheid van foamverbanden bij de hier besproken indicaties is teleurstellend. Dit komt mede door de weinig strenge regelgeving die van toepassing is op deze hulpmiddelen. Daarnaast zijn de beperkte mogelijkheden voor blinding bij onderzoek naar verbandmiddelen de oorzaak voor het aanzienlijke risico op bias.

In de NHG-Standaard *Ulcus cruris venosum* wordt aangenomen dat foamverband voor een vochtig wondklimaat zorgt en daarom minder frequent hoeft te worden verwisseld.⁴ In de NHG-Standaard *Decubitus* komt foamverband in aanmerking bij rode wonden bij zowel een nat en vochtig als droog klimaat, wederom op basis van de aanname dat wondgenezing wordt bevorderd door te zorgen voor een vochtig wondmilieu.¹² In beide richtlijnen wordt uitgegaan van de algemene behandelprincipes die niet verder worden onderbouwd. In de drie Cochrane-reviews wordt er voor de noodzaak van een vochtig wondklimaat gerefereerd aan een onderzoek uit 1963 waarbij de wondgenezing is onderzocht bij twee varkens en een onderzoek bij vier gezonde vrijwilligers met een oppervlakkige wond van 0,5 cm². De huid was weggehaald tot aan de 'upper dermis' en werd aan lucht blootgesteld of bedekt met een steriele polyethyleenfilm.^{15 16} Bedekking met een steriele polyethyleenfilm bleek voor deze oppervlakkige en kleine wonden effectiever. Het is echter de vraag of in de dagelijkse medische praktijk hetzelfde geldt voor de wondgenezing van chronische en complexe wonden.

Als de keus voor een bepaald verband niet kan worden onderbouwd op basis van effectiviteit worden andere factoren belangrijk in de afweging. Naast de voorkeur van de patiënt, het voorkomen van pijn bij verbandwissel en het gebruiksgemak voor de verpleging, zijn de kosten ook van belang, maar een inzichtelijk overzicht hiervan ontbreekt. Gezien het aantal patiënten dat met deze aandoeningen te maken heeft en de kosten die daardoor met de inzet van verbandmaterialen gepaard gaan en het ontbreken van deugdelijk bewijs voor werkzaamheid, is het te rechtvaardigen te kiezen voor (traditionele) niet-verklevende verbanden boven foamverbanden. Overigens ontbreekt waarschijnlijk deugdelijk bewijs ook voor andersoortige wondverbanden of lokaal aangebrachte middelen, zoals de auteurs concluderen van een recente Cochrane-review naar de behandeling van veneuze beenulcera.¹⁷

Literatuurreferenties

1. O'Meara S, Martyn-St James M. Foam dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(5):CD009907.

2. Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K. Foam dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(6):CD009111.
3. Walker RM, Gillespie BM, Thalib L, Higgins NS, Whitty JA. Foam dressings for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD011332.
4. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Ulcus cruris venosum 2010 [Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/ulcus-cruis-venosum>].
5. de Jonge E. Antiseptische wondbedekkers bij complexe wonden. *Gebu* 2016;50(8):89-98.
6. Slee PHTJ. Medische hulpmiddelen. *Gebu* 2013;47(6):63-69.
7. VGZ. Vergoeding verbandmiddelen 2018 [Available from: <https://www.vgz.nl/klantenservice/veelgestelde-vragen/vergoeding-verbandmiddelen>].
8. Menzis. Verbandmiddelen 2018 [Available from: <https://www.menzis.nl/vergoedingen/v/verbandmiddelen>].
9. CZ. Vergoeding verbandmiddelen 2018 [Available from: <https://www.czdirect.nl/vergoedingen/verbandmiddelen>].
10. Nederland Z. Aantal gebruikers 2012-2016, per hulpmiddelencategorie (GIPdatabank.nl) 2018 [Available from: https://www.gipdatabank.nl/databank#/h/00-totaal/B_01-basis/gebr].
11. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Veneuze pathologie 2014 [Available from: <https://www.huidziekten.nl/richtlijnen/richtlijn-veneuze-pathologie-2014.pdf>].
12. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Decubitus 2015 [Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/decubitus>].
13. Wondbedekkers.nl. Overzicht wondbehandeling producten 2018 [Available from: <http://www.wondbedekkers.nl/>].
14. Cochrane. Cochrane Methods Bias 2018 [Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/assessing-risk-bias-included-studies>].
15. Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature.* 1962;193:293-4.
16. Hinman CD, Maibach H. Effect of Air Exposure and Occlusion on Experimental Human Skin Wounds. *Nature.* 1963;200:377-8.
17. Norman G, Westby MJ, Rithalia AD, Stubbs N, Soares MO, Dumville JC. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD012583.

Warme herinneringen aan Emiel van der Does

Emeritus hoogleraar huisartsgeneeskunde

Overleden 15 november 2018

Emiel van der Does nam rond 1980 de leiding van het Ge-Bu over van Tekke Huizinga, en gaf op zijn eigen warme en persoonlijke manier gestalte aan het Ge-Bu.

Met plezier toog ik, samen met andere redactiecommissieleden, eens per maand naar eerst Leidschendam en later Utrecht om onder leiding van Emiel het volgende nummer van het Ge-Bu inhoud te geven.

Bij de lunch altijd een kroketje, omdat Emiel dat zo lekker vond. Zijn enthousiasme en persoonlijke betrokkenheid bij alle medewerkers van het Ge-Bu waren inspirerend voor ons allemaal. Het feit dat het Ge-Bu, nu 38 jaar later, nog steeds een belangrijke bron is voor objectieve informatie over geneesmiddelen is zeker ook te danken aan Emiel van der Does.

Lolkje T.W. de Jong-van den Berg
Voormalig lid van de Adviesraad

Prof. dr Emiel van der Does was vanaf 1978 voorzitter van de redactiecommissie en na de verzelfstandiging ook van het bestuur van het Ge-Bu. Hij nam na 20 jaar afscheid van het Ge-Bu tijdens het symposium op 24 april 1996. Gebu 1996;30(7):81-82

<https://www.ge-bu.nl/artikel/verschuivende-receptuur-heeft-de-dokter-de-pen-zelf-nog-in-de-hand>

GE-BU

Wenst u
Prettige Feestdagen



GE-BU

GENEESMIDDELEN
BULLETTIN
MEDISCHE
HULPMIDDELEN

De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactieteam

dr HJEM Janssens, huisarts, hoofdredacteur | mw S van Kooten, chef de bureau | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw drs S van der Heijden, apotheker/redacteur

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist io | T Luchtman, huisarts | D Mitrovic, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io | mw dr F van Stiphout, internist io | dr HIJ Wildschut, gynaecoloog np

Aan de totstandkoming van het Geneesmiddelenbulletin werken verder mee:

Prof. dr F.M. Helmerhorst, gynaecoloog np | dr AJFA Kerst, internist np | dr PHThJ Slee, internist np | mw MM Verduijn, apotheker | mw dr P Zetstra, onderzoeker | mw C Hooymans, ziekenhuisapotheker | A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van
het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
Tel. 030 – 282 33 60
E-mail: info@ge-bu.nl
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0303-4629