

STATINEN OP KINDERLEEFTIJD

drs R.Y. Gabriels, dr T.W. de Vries

Kinderen met familiale hypercholesterolemie hebben een fors verhoogd cardiovasculair risico. Bewijs of vroege cholesterolverlaging met statinen dit risico kan verlagen blijkt slechts gebaseerd op surrogaatuitkomstmaten (daling LDL- en totaalcholesterol, afname intimadikte) en niet op harde klinische uitkomstmaten. Bijwerkingen zijn onzeker, hoewel deze op een termijn van <2 jaar lijken mee te vallen.

Plaatsbepaling

- **Statinen worden op kinderleeftijd voorgeschreven aan kinderen met een familiale hypercholesterolemie ter voorkoming van fors hoge toekomstige cardiovasculaire risico's. Hierover verscheen een systematisch literatuuroverzicht.**
- **De auteurs van het systematische literatuuroverzicht concluderen dat het gebruik van statinen bij kinderen met familiale hypercholesterolemie een afname laat zien van het LDL- en het totaalcholesterol. Dit is een surrogaatparameter voor de werkzaamheid.**
- **Er is één onderzoek waarin de intimadikte werd beoordeeld en dit onderzoek laat een statistisch significante afname zien. Dit betreft echter een lastig te meten surrogaatparameter en de klinische relevantie van de afname is onduidelijk.**
- **In deze review ontbreken de langetermijneffecten zoals afname van coronairstenose en andere tekenen van vaatschade. De auteurs van de review geven aan dat de duur van de onderzoeken, gezien het feit dat deze geneesmiddelen levenslang geslikt worden, te beperkt is.**
- **Statinen lijken op korte termijn (<2 jaar) veilig wat betreft de bijwerkingen, maar op de lange termijn is hierover nog onduidelijkheid. De effecten op vruchtbaarheid of spermatogenese zijn niet bekend.**
- **Het gebruik van statinen bij kinderen met familiale hypercholesterolemie is op basis van het gepubliceerde onderzoek nog niet evidence-based. Het is daarmee niet gezegd dat de behandeling achterwege zou moeten blijven. Het grote risico op toekomstige hartvaatziekten bij kinderen met familiale hypercholesterolemie rechtvaardigt een vroege behandeling met statinen.**

Inleiding

Familiaire hypercholesterolemie is een erfelijke metabole ziekte die onder meer gekenmerkt wordt door een verhoging van het LDL-cholesterol. In Nederland zijn circa 70.000 patiënten met familiale hypercholesterolemie. Familiaire hypercholesterolemie veroorzaakt vroegtijdig arterieel vaatlijden en verhoogt de kans op cardiale en cerebrale gebeurtenissen.¹ De ziekte erft autosomaal-dominant over en daarom worden kinderen van volwassen patiënten op deze pathogene mutatie gescreend. Bij kinderen met familiale hypercholesterolemie is het atherosclerotische proces versneld. Dit uit zich onder meer in verdikking van de intima van de slagaders. Stenose van de kransslagaders van het hart wordt bij jongens met familiale hypercholesterolemie al vanaf 17 jaar gevonden, bij vrouwen vanaf het 25e levensjaar.

Bij kinderen gelden andere referentiewaarden dan bij volwassenen en een LDL-cholesterol van 4 mmol/l wordt bij hen als te hoog beschouwd. Statinen verlagen bij volwassenen het serumgehalte van LDL-cholesterol.² In Nederland worden statinen voorgeschreven aan kinderen waarbij de diagnose familiale hypercholesterolemie is gesteld en die een LDL-cholesterol hoger dan 4 mmol/l hebben. Recent verscheen een update van een systematische review waarin alle tot dan toe verrichte onderzoeken naar de werkzaamheid en bijwerkingen van statinen bij kinderen zijn beschreven.³

Werkzaamheid van statinen bij kinderen

Het systematisch literatuuroverzicht beschrijft negen gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken met zes verschillende statinen. In deze onderzoeken werden de werkzaamheid en de bijwerkingen bij kinderen met familiale hypercholesterolemie bekeken ten opzichte van placebo.

I · N · H · O · U · D

Statinen op kinderleeftijd	17
De operatierobot voor laparoscopische operaties	19
Meshes bij littekenbreuken	21
Ulipristal en ernstig leverfalen	23

Uitkomstmaten als sterfte en het optreden van hart- en vaatziekten zijn bij kinderen nog niet bruikbaar. Daarom werden in dit onderzoek relatieve veranderingen van het serumgehalte van LDL-cholesterol en de echografisch gemeten dikte van de arteria carotis gebruikt als primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid. Toename van de dikte van de arteriële intima media wordt gezien als een teken van vaatschade.

Soort onderzoek: Cochrane systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse.

Belangenverstrengeling: het systematische literatuuronderzoek werd niet gesponsord. In het literatuuronderzoek werden door de industrie gesponsorde onderzoeken ingesloten. Enkele auteurs van het literatuuronderzoek hadden in het verleden banden met de industrie.

Insluitingscriteria: gerandomiseerde onderzoeken waarbij een statine werd vergeleken met placebo bij kinderen tot 18 jaar met familiale hypercholesterolemie. De kinderen volgden tevens een cholesterolverlagend dieet. Onderzochte statinen waren *atorvastatine* (10-20 mg/dag), *lovastatine* (40 mg/dag), *pitavastatine* (1-4 mg/dag), *pravastatine* (5-40 mg/dag), *rosuvastatine* (5-20mg/dag), *simvastatine* (20-40 mg/dag).

Onderzoeksduur: variërend van zes weken tot maximaal twee jaar.

Aantal onderzoeken/patiënten: negen onderzoeken (eerste gepubliceerd in 1996, laatste in 2015) met in totaal 1.177 kinderen.

Patiëntkenmerken: leeftijd 6 tot 18 jaar, 51% jongens. De uitgangswaarde van het LDL-cholesterol varieerde van 5,3 tot 6,5 mmol/l.

Het serumgehalte van LDL-cholesterol daalde in alle onderzoeken significant: na een maand was in drie onderzoeken de relatieve afname 25,6% (95%BI=19,1 – 30,1%) en na een mediane follow-up van 24 weken in zes onderzoeken 32,2% (29,4 – 34,9%). De dikte van de intima van de arteria carotis werd beoordeeld in één onderzoek en liet een geringe, maar statistisch significante afname van de intimadikte zien van 0,01 mm (0,00-0,03 mm).

Bijwerkingen van statinen bij kinderen

In bovenstaand systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse werd als primaire uitkomstmaat het verschil in leeftijd waarop de puberteit intreedt en als secundaire uitkomstmaat het optreden van bijwerkingen onderzocht.

Een belangrijk aandachtspunt bij het geven van statinen aan kinderen is de mogelijke invloed op de geslachtsontwikkeling. Statinen beïnvloeden het cholesterolmetabolisme en cholesterol is een belangrijk bestanddeel van geslachtshormonen. Op theoretische gronden kan daarom een invloed op de seksuele rijping en functies worden verwacht. Eenduidige parameters van seksuele rijping, zoals spermatogenese, ovariële functies en vruchtbaarheid kunnen bij kinderen nog niet worden bepaald. Daarom worden serumgehalten aan geslachtshormonen en voortgang van de seksuele rijping gevolgd. Dat laatste gebeurde in het onderzoek aan de hand van de stadiëring volgens Tanner. In geen van de studies werden verschillen

in serumgehalten van geslachtshormonen tussen behandelde en placebogroepen gevonden. Het relatieve risico op een gestoorde ontwikkeling volgens de indeling van Tanner was 0,99 na één en 0,95 na twee jaar (1 onderzoek), beide niet-significante verschillen. Dit betekent dat zowel kinderen met of zonder statinen even snel in de puberteit komen en de seksuele rijping in beide groepen gelijk loopt.

Bij volwassenen die behandeld worden met statine worden soms onverklaarde verhogingen van de serumtransaminasen gezien. Ook wordt een stijging van creatinekinase gerapporteerd als teken van spierverval, met als meest ernstige uiting rabdomyolyse. Geen van de kinderen had tijdens of na de behandeling tekenen van lever- of spierbeschadiging. Na één jaar was het relatieve risico op verhoging boven de afkapwaarden van serum alanineaminotransferase (ALAT) 2,03 en op serum creatinekinase (CK) 0,67, maar deze resultaten waren niet statistisch significant.

Literatuurreferenties

1. Taylor F, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013, Issue 1. Art. No.:CD004816.
2. Cholesterol syntheseremmers. Informatarium Medicamentorum 2017. Via: kennisbank.knmp.nl.
3. Vuorio A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database Syst Rev. 2017, Issue 7. Art. No.: CD006401.

DE OPERATIEROBOT VOOR LAPAROSCOPISCHE OPERATIES

dr P.H.Th.J. Slee

Chirurgen voeren steeds vaker laparoscopische operaties uit met robots, niet wetend of deze manier van werken gelijkwaardig of superieur is aan de conventionele. Beperkt onderzoek laat slechts gelijkwaardigheid zien, echter met langere operatietijd en aanmerkelijk hogere kosten. Vooral nog zijn er geen aanwijzingen dat robotchirurgie de standaard in de zorg verbetert.

Plaatsbepaling

- **Sinds 2000 wordt robot-ondersteunde chirurgie in combinatie met laparoscopie steeds vaker toegepast. Aanvankelijk vooral met radicale laparoscopische prostatectomieën, maar inmiddels bij veel meer ingrepen, hoewel de effectiviteit ten opzichte van de standaard chirurgische operaties nog niet is bewezen.**
- **Een gerandomiseerd en een observationeel onderzoek bij resectie van rectumcarcinomen, resp. radicale nefrectomie laten zien, dat de prestaties van deze robot-ondersteunde operaties vs. laparoscopie gelijkwaardige klinische resultaten geven. Innovaties zouden echter de standaard in de zorg moeten verbeteren, en het uitgangspunt zou niet 'non-inferioriteit' moeten zijn.**
- **Een argument om robot-ondersteunde operaties in te voeren zou kunnen zijn dat deze een aanzienlijk besparing opleveren. Operatieduur en kosten nemen in beide onderzoeken echter duidelijk toe. Door overmatig gebruik van dergelijke kostbare medische innovaties worden de kosten opgedreven, wat strijdig is met optimaal gebruik van de collectieve middelen.**

Inleiding

De operatierobot (Da Vinci[®]-robot) kreeg in 2000 de Europese CE-markering en is daarmee toegelaten tot de Europese markt. In hetzelfde jaar heeft de FDA toestemming gegeven voor de introductie in de Verenigde Staten (VS). In 2014 kreeg een nieuwere versie (Da Vinci Xi[®]) ook de CE-markering en toestemming van de FDA. Op dit moment hebben 21 Nederlandse ziekenhuizen één of meer robots, dat is ruim één robot per miljoen inwoners, in de VS is dat meer dan zeven robots per miljoen inwoners. De kosten van een operatierobot liggen tussen € 1,5 en de 2 miljoen plus € 180.000 per jaar aan onderhoud. Een operatierobot vergt een omvangrijke investering wat betreft aanschaf, onderhoud en scholing van de gebruikers.¹

² Aanvankelijk werd de robot alleen voor prostatectomieën gebruikt, maar inmiddels wordt de robot ook bij een verscheidenheid aan andere ingrepen gebruikt.

In de publieksmedia wordt steeds meer openlijk getwijfeld aan de meerwaarde van deze nieuwe dure technologie, ook al omdat er in onderzoek geen opvallende

verschillen worden gevonden in onder meer postoperatieve complicaties en de operatieduur langer is dan bij conventionele operaties.^{3,4}

Veronderstelde opvattingen over voor- en nadelen van behandelingen met robotchirurgie dienen gestaafd te worden door middel van gedegen wetenschappelijk onderzoek, op een vergelijkbare manier als dat verwacht wordt bij medicamenteuze therapieën.

In dit artikel worden twee recente onderzoeken besproken waarin conventionele operatietechnieken worden vergeleken met een methode waarbij een operatierobot wordt gebruikt.⁵

Da Vinci-robot[®]

De Da Vinci-operatierobot is een op afstand bestuurbaar operatiehulpmiddel. Het woord 'robot' suggereert dat deze de operatie autonoom uitvoert.^{2,6} Robot is dus eigenlijk geen juiste benaming. In Nederland wordt de operatierobot het meest gebruikt voor laparoscopische prostaatverwijderingen. Bij een ingreep met de robot zit de chirurg op afstand van de operatietafel aan een bedieningspaneel en bestuurt de bewegingen van de robotarmen met hendels. De data van bewegingen worden gedigitaliseerd en in een computer geïmporteerd. De computer past deze informatie aan, waardoor o.a. de intrinsieke tremoren van de chirurg worden verminderd. Een (mogelijk) voordeel hiervan is meer controle over de beweging van chirurgische instrumenten. Dit is vooral relevant bij de laparoscopische techniek waarbij wordt gewerkt met enkele kleine incisies om het te opereren gebied te bereiken. Andere voordelen van deze operatierobot zijn: een driedimensionaal beeld met een stabiele camera met inzoommogelijkheid. En ergonomisch werkt de chirurg aangenamer.

De Da Vinci-operatierobot wordt alleen geleverd door het in 1995 opgerichte bedrijf Intuitive Surgical, Inc. In 2000 ontving dit bedrijf de Europese CE-markering en daarmee was deze robot toegelaten tot de Nederlandse markt. In hetzelfde jaar heeft de FDA ook toestemming gegeven voor introductie in de Verenigde Staten (VS). Nieuwe versies van de Da Vinci-operatierobot hebben ook een CE-markering nodig. Zo heeft in 2014 een nieuwe versie, de Da Vinci Xi[®] een CE-markering ontvangen. Wereldwijd zijn er bijna 3.500 robots verkocht.¹

Resectie van rectumcarcinomen

In het eerste onderzoek werden patiënten die in aanmerking kwamen voor curatieve resectie van een adenocarcinoom van het rectum, gerandomiseerd voor conventionele laparoscopische chirurgie (de niet-robotgroep) of robot-ondersteunde laparoscopische chirurgie (de robotgroep).⁵ De operaties werden uitgevoerd op 29 locaties in tien landen en door 40 chirurgen.

Aangenomen werd dat de toepassing van de robot de technische moeilijkheden die inherent zijn aan de laparoscopische benadering en daarmee het aantal complicaties

vermindert. Daarom werd in het onderzoek gekozen voor het conversiepercentage van laparoscopie naar open laparotomie als primaire uitkomstmaat.

Onderzoeksnaam: ROLARR RObotic versus LAParoscopic Resection for Rectal cancer.

Soort onderzoek: gerandomiseerd superioriteitsonderzoek, uitgevoerd in meerdere onderzoekscentra.

Belangenverstrengeling: geen gemeld.

Powerberekening: de onderzoekers gingen uit van een 'gebruikelijk' conversiepercentage van 25% bij hun statistische berekeningen. Bij een eerder onderzoek was dit echter 34% (MRC CLASSICC trial).⁷ Het uiteindelijke percentage bleek in dit onderzoek veel lager.

Aantal patiënten: totaal 471 patiënten, 230 in de niet-robotgroep, en 236 in de robotgroep; 5 werden geëxcludeerd.

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 64,9 jaar, 67,9% mannen.

Insluitingscriteria: volwassenen met rectumcarcinoom die in aanmerking kwamen voor laparoscopische behandeling.

Analyse van de resultaten: in de 'intention-to-treat'-groep.

Patiënten werden geopereerd door chirurgen, die mediaan 91 keer tevoren een conventionele laparoscopie en mediaan 50 keer een laparoscopie met robot hadden verricht. Bij een conventionele laparoscopie (de niet-robotgroep) vond 28 keer conversie plaats (28/230=12,2%) en bij laparoscopie met robot 19 keer (19/236=8,1%). Het verschil tussen de twee groepen was niet statistisch significant. Doordat het conversiepercentage veel lager was dan het percentage waarvan bij de powerberekeningen uit was gegaan, was het niet mogelijk met dit onderzoek een sluitend bewijs voor een verschil te leveren. De gemiddelde operatietijd in de robotgroep was 37,5 minuten langer dan in de niet-robotgroep (261,0 vs. 298,5 min.).

Laparoscopische operaties met een robot zijn duurder dan conventionele laparoscopie. De variabele kosten voor langer gebruik operatiekamers en instrumentarium robot zijn \$ 1.132 (€ 938), en de meerprijs voor aanschaf en onderhoud van een robot is \$ 1.611 (€ 1.336).

De onderzoekers concludeerden dat vanwege het ontbreken van statistisch significante verschillen tussen de behandelgroepen in de klinische eindpunten, er geen klinisch belangrijk voordeel van laparoscopie met behulp van een robot bij resectie van rectumcarcinomen is als de ingreep wordt verricht door chirurgen met wisselende ervaring met een robot.⁵

Radicale nefrectomie

In het tweede observationele onderzoek wilden de onderzoekers de trend in het gebruik van robotchirurgie bij radicale nefrectomie bestuderen en de perioperatieve resultaten en de kosten vergelijken tussen radicale laparoscopische nefrectomie en dezelfde operatie met behulp van een robot in dezelfde periode.⁸ De onderzoekers maakten gebruik van een kennisbank van een zorgverzekeraar in de Verenigde Staten. Hierin zijn de gegevens opgeslagen van ongeveer 40% van alle ziekenhuisontslagen en van ongeveer 3.900 ziekenhuizen.

In de periode 2003-2015 werd bij 5.180 patiënten met een niertumor laparoscopische radicale nefrectomie met een robot verricht en bij 18.573 patiënten werd dezelfde ingreep verricht zonder robot. In 2003 werd in 1,5% van de gevallen robotchirurgie toegepast, toenemend tot 27% in 2015. In 2015 werd vaker laparoscopische radicale nefrectomie met robot verricht dan zonder. De onderzoekers suggereren dat toename van mislukte robot-ondersteunde partiële nefrectomieën één van de oorzaken was voor de toename van de radicale nefrectomieën met robot. Ook de verschuiving in de opleiding tot uroloog wordt door hen als oorzaak genoemd. De urologische training was gefocust op robotchirurgie, vooral door het wijdverbreide gebruik van een operatierobot bij radicale prostatectomie (>80% van de totale prostatectomieën in de VS zijn robot-ondersteund). Jonge urologen geven de voorkeur aan een operatierobot tijdens laparoscopische chirurgie wegens de ergonomische console en het 3-dimensionale systeem.

De perioperatieve complicaties werden geregistreerd aan de hand van de ernst van de complicaties volgens het Clavien-classificatiesysteem. In het Clavien-systeem worden complicaties ingedeeld in 'iedere complicatie' (graad 1-5) of een 'ernstige complicatie' (graad 3-5), waarbij graad 5 uiteindelijk eindigt in overlijden.

De verschillen Clavien graad 1-5, Clavien graad 3-5, operatieduur en ziekenhuiskosten tussen radicale nefrectomie zonder of met robot worden vermeld in tabel 1.

De onderzoekers melden dat het gebruik van robotondersteuning bij radicale nefrectomieën tussen 2003 en 2015 aanzienlijk is toegenomen. De onderzoekers concludeerden echter dat het gebruik van robotondersteuning niet geassocieerd was met een afgenomen risico op complicaties, maar wel met langduriger opereren en hogere ziekenhuiskosten vergeleken met laparoscopische chirurgie.⁸ Uit dit observationele onderzoek kunnen echter geen harde conclusies worden getrokken.

Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website www.geneesmiddelenbulletin.nl.

Tabel 1: Verschillen in perioperatieve resultaten van radicale nefrectomie zonder en met operatierobot

	radicale nefrectomie zonder robot	radicale nefrectomie met robot	Vershil (95%BI)
Clavien graad 1-5 (%)	23,4	22,2	-0,2 (NS)
Clavien graad 3-5 (%)	3,8	3,5	-0,3 (NS)
Operatieduur > 4 uur (%)	25,8	46,3	20,5 (14,2-26,8)
gemiddelde ziekenhuiskosten na 90 dg.	\$ 16.851 (€ 13.974)	\$ 19.530 (€ 16.196)*	\$ 2.679 (€ 2.221) (€ 838-4.519)

NS: niet statistisch significant verschil

* Kosten voor aanschaf en onderhoud van de robot zijn niet meegenomen

MESHES BIJ LITTEKENBREUKEN

PREVENTIE VAN LITTEKENBREUKEN BIJ MEDIANE ONDERBUIKOPERATIES

dr P.H.Th.J. Slee

Meshes zijn implanteerbare netvormige matjes van kunststofmateriaal ter versteviging van de buikwand. Ze worden geadviseerd om littekenbreuken te voorkomen na mediane onderbuikoperaties. Recent werd het eerste bewijs van effectiviteit gevonden in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (industrie gesponsord). Er blijft echter onzekerheid over bijwerkingen en effectiviteit op langere termijn.

Plaatsbepaling

- **In 2015 adviseerde de Europese Hernia Society profylactische meshversterking bij electieve mediane laparotomieën om littekenbreuken te voorkomen bij hoogrisicopatiënten. Het bewijs daarvoor was toen echter zwak.**
- **Resultaten uit een onlangs verschenen gerandomiseerd onderzoek laten bij gebruik van meshes een significant kleiner risico op littekenbreuk zien binnen twee jaar na de operatie.**
- **Met de resultaten van dit onderzoek is het bewijs voor effectiviteit van het gebruik van meshes sterker, op langere termijn zal echter nog moeten blijken of de eventueel optredende complicaties het positieve effect niet teniet doen.**
- **Er blijft onzekerheid bestaan over de veiligheid van de toepassing van meshes, omdat dit onderzoek onvoldoende bewijskracht had om een verschil in complicaties en bijwerkingen aan te kunnen tonen.**

Inleiding

Littekenbreuken zijn een frequente langetermijncomplicatie na abdominale chirurgie. De incidentie in een algemene patiëntenpopulatie is 5 tot 20%, maar bij hoogrisicopatiënten kan dit oplopen tot meer dan 30%. Tot de hoogrisicogroepen behoren patiënten met een hoog BMI groter dan 30 kg/m² en patiënten met een aneurysma van de aorta abdominalis (AAA). De morbiditeit, zoals pijn, een negatief effect op de kwaliteit van leven, de kans op obstructie en strangulatie van de darmen met perforatie en mogelijk mortaliteit ten gevolge, is de reden om een littekenbreuk operatief te behandelen.¹

Onlangs werd de twee-jaar-follow-up gepubliceerd van een onderzoek naar de preventie van littekenbreuken bij mediane laparotomieën door het profylactisch versterken van de buikwand met een mesh (op of onder de fascie) versus alleen primair sluiten, waarbij de fascieranden aan elkaar worden gehecht.¹

Achtergrond

Er zijn verschillende gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde onderzoeken verricht met de vraagstelling hoe een

littekenbreuk bij een mediane laparotomie kan worden voorkomen. Tot heden bestaat daarvoor echter geen adequate methode of gouden standaard. In 2015 adviseerde de Europese Hernia Society profylactische meshversterking bij electieve mediane laparotomieën om littekenbreuken te voorkomen bij hoogrisicopatiënten, d.w.z. patiënten met een AAA of met een BMI groter dan 30 kg/m².⁴ Het bewijs daarvoor was echter zwak.

Het onderzoek

De onderzoekers verrichtten een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek naar de preventie van littekenbreuken bij mediane laparotomieën door de buikwand te versterken met behulp van een mesh op of onder de fascie ten opzichte van primair sluiten.¹ De primaire uitkomstmaat was het aantal patiënten met een littekenbreuk, vastgesteld gedurende twee jaar na de ingreep, op basis van klinisch of radiologisch onderzoek, waarbij het laatste beslissend was. De operatieprocedures werden zoveel mogelijk gestandaardiseerd, onder meer betreffende hechtechniek en -materiaal. De meshes waren lichtgewicht en van polypropyleen 6x35 cm, op maat te knippen (Optilene® mesh LP). Deze werden vastgezet met 4,0 ml fibrine-kit. De onderzoekers die de patiënten volgden wisten niet welk type operatie was verricht. De chirurgen volgden de patiënten niet zelf. Het radiologische onderzoek (echografie of CT) werd verricht door een radioloog die niet op de hoogte was van de ingreep. 59% van de patiënten onderging radiologisch onderzoek.

Onderzoeksnaam: PRIMA - PRImary Mesh closure of Abdominal midline wounds.

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind onderzoek, uitgevoerd in meerdere onderzoekscentra in Europa.

Belangenverstrengeling: het onderzoek werd gefinancierd door Baxter and B Braun Surgical SA.

Powerberekening: op grond van een geschatte incidentie van littekenbreuken van 30% in 2 jaar, een power van 90% en uitgaande van 10% uitval werd berekend dat in totaal 460 patiënten nodig waren. Omdat de uitval hoger bleek dan verwacht werden in een later stadium nog 20 patiënten aan het onderzoek toegevoegd.

Insluitingscriteria: volwassenen boven de 18 jaar die een electieve mediane laparotomie ondergingen en die een risicofactor hadden, ofwel een BMI ≥ 27 kg/m² of een AAA.

Belangrijke uitsluitingscriteria: patiënten die een spoedoperatie ondergingen of eerder een littekenbreuk hadden.

Onderzoeksduur: follow-up 2 jaar na de operatie.

Randomisatie: per centrum en per soort operatie (waaronder maagdarm, gynaecologische en urologische chirurgie).

Analyse van de resultaten: in de intention-to-treat-groep.

Aantal patiënten: totaal 480, 107 in de groep alleen primair sluiten, 188 in de groep meshversterking op-de-fascie, 185 in de groep meshverster-

king onder-de-fascie. De uitval was 18 pat. (10%) in de op-de-fasciegroep en 27 pat. (15%) in de onder-de-fascie-groep. De redenen voor uitval werden in een eerder artikel³ gegeven.

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 64,6 jr., 61% mannen. 150 pat. (31%) hadden een AAA, 330 pat. (69%) een BMI ≥ 27 kg/m². NCT00761475

Bij 92 patiënten werd een littekenbreuk vastgesteld. De kans op een littekenbreuk was bij het gebruik van meshes statistisch significant lager dan bij primair sluiten. De kans op een littekenbreuk was bij een mesh op de fascie significant lager dan bij primair sluiten, maar bij een mesh onder-de-fascie vs. primair sluiten was de kans niet-significant verschillend. De resultaten staan vermeld in tabel 1.

Postoperatieve complicaties behoorden tot de secundaire eindpunten.^{1,2} Bijna een kwart van de patiënten had een postoperatieve complicatie in de twee jaar na de ingreep. Tijdelijke ophoping van wondvocht (seroom) werd binnen één maand na de ingreep gezien bij 34 van de 188 patiënten in de groep met meshversterking op-de-fascie (18%), 5 van de 107 patiënten in de groep primair sluiten (4,6%) en bij 13 van de 185 van de patiënten (7%) in de groep met meshversterking onder-de-fascie. Het verschil was statistisch significant tussen de op-de-fascie groep en de groepen primair sluiten en onder-de-fascie.

Bijwerkingen

De incidentie van andere bijwerkingen dan postoperatieve complicaties verschilde niet statistisch significant tussen de behandelgroepen. Maar een belangrijk gegeven is dat de studie niet was opgezet om bijwerkingen te onderzoeken. Zo was het optreden van wondinfecties niet significant: 14 van de 107 patiënten (13%) bij primair sluiten, 35 van de 188 patiënten (18,6%) bij meshversterking op-de-fascie en 19 van de 185 patiënten (10,3%) bij onder-de-fascie. Hoewel niet-significant verschillend, kwamen reïnterventies anderhalf keer vaker voor bij beide meshversterkingen dan bij primair sluiten, bij 11,2% van de patiënten bij primair sluiten, 17,6% van de patiënten bij op- en 17,3% van de patiënten bij onder-de-fascie-meshes. Ook heropnames waren vaker noodzakelijk bij respectievelijk 11,2%, 19,7% en 14,6% van de patiënten. Dit kwam o.a. doordat meshes werden verwijderd: 13 meshes volledig en vier gedeeltelijk.

Tabel 1: Resultaten van het onderzoek naar preventie van littekenbreuken met meshes

	Incidentie littekenbreuken	Odds ratio (95%BI)
Mesh vs. primair sluiten	59/373 (16%) vs. 33/107 (31%)	0,45 (0,27–0,77)
op-de-fascie-mesh vs. primair sluiten	25/188 (13%) vs. 33/107 (31%)	0,37 (0,20–0,69)
onder-de-fascie-mesh vs. primair sluiten	34/185 (18%) vs. 33/107 (31%)	0,55 (0,30–1,00)

Conclusie onderzoekers

Volgens de onderzoekers laat het onderzoek zien dat meshversterking in het algemeen en op-de-fascie-meshversterking bij patiënten met een hoog risico op een littekenbreuk (bij een AAA of een BMI ≥ 27 kg/m²) de incidentie van littekenbreuken na een mediane laparotomie statistisch significant vermindert ten opzichte van primair sluiten. Op grond van de gevonden verschillen in bijwerkingen achtten de onderzoekers het gebruik van meshes veilig.¹ Het onderzoek had echter onvoldoende bewijskracht om een verschil in bijwerkingen goed aan te kunnen tonen.

In eerdere onderzoeken verminderde het gebruik van profylactische meshversterking bij patiënten met een AAA de incidentie van littekenbreuken tot bijna nul.^{2,3} Dit verschil in resultaten tussen het hier besproken onderzoek en eerdere onderzoeken kan door verschillende factoren worden verklaard. In de eerste plaats is radiologisch onderzoek, waarvan in dit onderzoek gebruik werd gemaakt, nauwkeuriger bij het vaststellen van een littekenbreuk. Verder had dit onderzoek een langere vervolgperiode en het is bekend dat de lengte van de vervolgperiode invloed heeft op de incidentie van littekenbreuken. Een andere mogelijke verklaring volgens de onderzoekers was de in dit onderzoek aanwezige variatie aan chirurgische specialismen en de inclusie van patiënten met een BMI ≥ 27 kg/m².

Literatuurreferenties

1. Jairam AP, et al. Prevention of incisional hernia with prophylactic onlay and sublay mesh reinforcement versus primary suture only in midline laparotomies (PRIMA): 2-year follow-up of a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 567-576.
2. Harvin JA, et al. PRIMA, non nocere. *Lancet* 2017; 390: 535-536.
3. Timmermans L, et al. Short-term results of a randomized controlled trial comparing primary suture with primary glued mesh augmentation to prevent incisional hernia. *Ann Surg.* 2015; 261: 276-281.
4. Muysoms FE, et al. European Hernia Society guidelines on the closure of abdominal wall incisions. *Hernia* 2015; 19: 1-24.

ULIPRISTAL EN ERNSTIG LEVERFALEN

Prof. dr F.M. Helmerhorst

Over ulipristal, een middel voor de behandeling van symptomen van uterusmyomen (baarmoedervleesbomen), is bekend geworden dat het ernstige leverschade kan veroorzaken. Op Europees niveau wordt daarom aanvullend onderzoek gevraagd. Gezien de potentiële leverschade blijft de Ge-Bu-conclusie van 5 jaar geleden 'geen plaats bij behandeling van myomen' onverminderd van kracht.

Plaatsbepaling

- **Behalve voor noodanticonceptie is ulipristal ook geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstige symptomen van uterusmyomen. Het geneesmiddel grijpt aan op de progesteronreceptor.**
- **Bij ulipristal zijn bij het gebruik bij de behandeling van myomen vier meldingen gedaan van leverfalen die in drie gevallen hebben geleid tot een levertransplantatie.**
- **In navolging van het EMA adviseert het CBG om bij myomen geen nieuwe behandelingen meer te beginnen met ulipristal en bij bestaande behandelingen de leverfunctie te controleren.**
- **Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van ulipristal ten opzichte van een klinisch relevant geneesmiddel zoals een GnRH-agonist op harde uitkomsten bij de behandeling van klachten bij myomen.**
- **Mogelijk is er een associatie tussen ulipristal en ernstige leverschade. Het is onbekend of de mogelijke leverschade door ulipristal dosis-afhankelijk is.**
- **Na vijf jaar kan de conclusie die het Ge-Bu eerder stelde daarom blijven gehandhaafd: er is geen plaats voor ulipristal bij de behandeling van myomen.**
- **Gelet op de afwezigheid van gegevens over leverfunctiestoornissen tijdens het gebruik van ulipristal als noodanticonceptie, is het op dit moment niet verstandig ulipristal te adviseren voor deze indicatie.**

Inleiding

Op 1 december 2017 berichtte het 'European Medicines Agency' (EMA) dat de 'Pharmacovigilance Risk Assessment Committee' (PRAC) onderzoek gaat doen naar ernstige bijwerkingen tijdens het gebruik van ulipristal (Esmya®) door vrouwen met myomen (vleesbomen).¹ Ulipristal werd in 2009 in de Europese Unie geregistreerd voor de preoperatieve en intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen bij myomen in de baarmoeder bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.²

Bij vier vrouwen is een leverbeschadiging (acuut leverfalen) ontstaan die bij drie van hen heeft geleid tot een levertransplantatie. Het EMA schat dat ongeveer 670.000 vrouwen dit middel gebruikten bij de

behandeling van klachten door myomen (voornamelijk abnormaal uterien bloedverlies en dysmenorroe). Of dit getal geldt voor geheel Europa of het gebied van de Europese Unie is niet bekend. Zowel het EMA als het CBG adviseren geen nieuwe behandelingen met Esmya® meer te starten. Ook bij patiënten die al eerder Esmya® gebruikten wordt aangeraden geen nieuwe behandelcyclus meer te beginnen. Verder is het advies om bij huidige gebruikers de leverfunctie regelmatig te controleren.^{1,3}

De bijwerking is niet bekend voor de indicatie noodanticonceptie van ulipristal (ellaOne®, eenmalig gebruik van 30 mg).

Ulipristal (Esmya®)

Ulipristal is een zogenoemde progesteronreceptor-modulator (PRM) en is een partiële progesteronreceptoragonist en -antagonist. Doordat het sterk bindt aan de progesteronreceptor verdringt het progesteron van de receptor, en werkt het als een antagonist. In afwezigheid van progesteron werkt ulipristal als een agonist.⁴

Ulipristal is geregistreerd voor de behandeling van myomen. Het heeft een antiproliferatieve werking op het endometrium zonder invloed op de oestradiolproductie en -afgifte. Het heeft daardoor in theorie ook geen invloed op de botdichtheid. Ulipristal zou een direct effect op de grootte van myomen hebben doordat het de celproliferatie remt en apoptose induceert.²

Registratieonderzoeken

Gebu 2013; 47: 92-94 besprak twee gerandomiseerde onderzoeken, die ten tijde van de registratie waren gepubliceerd. In het eerste onderzoek werd de werkzaamheid van ulipristal vergeleken met een placebo, het tweede onderzoek vergeleek de werking van ulipristal met een GnRH (gonadotropin releasing hormone of gonadoreline)-agonist. De conclusie was dat ulipristal in een dosering van 5 en 10 mg per dag de omvang van myomen en het uteriene bloedverlies in vergelijking met placebo niet significant verminderde. Hetzelfde kon worden vastgesteld in vergelijkend non-inferioriteitsonderzoek met de gonadoreline-agonist *leuprolide*.⁵ De Ge-Bu-plaatsbepaling vermeldde tevens nogal wat methodologische problemen met de onderzoeken. De conclusie van toen was duidelijk: "Gezien de methodologische beperkingen van het onderzoek met ulipristal, is er geen plaats voor het middel bij de behandeling van myomen. Direct vergelijkend onderzoek met leuprolide op harde uitkomsten is aangewezen."

Een GnRH-agonist was en is het aanbevolen geneesmiddel bij de pre-operatieve behandeling van hevig menstrueel bloedverlies. Door de Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie werd geadviseerd ulipristal slechts in onderzoeksverband toe te passen.⁶

GnRH-agonisten

GnRH, een decapeptide, wordt door de hypothalamus pulsatief afgegeven en werkt op de hypofysevoorkwab die de gonadotrofinen, FSH (follikel stimulerend hormoon) en LH (luteïniserend hormoon), kan vrijmaken. Bij de vrouw resulteert de vrijgifte van FSH in ovariële productie en afgifte van oestradiol. De vrijgifte van LH leidt in geval van een cyclus tot de afgifte van progesteron. Bij de man produceert de testis testosteron onder invloed van de gonadotrofinen.

Wordt GnRH niet pulsatief maar continu aan de hypofysereceptoren aangeboden, dan worden de gonadotrofinen uiteindelijk niet meer geproduceerd waardoor de vrijgifte van geslachtshormonen eveneens stagneert. Door één van de tien peptiden van GnRH te wijzigen wordt de receptor op de hypofyse eerst geactiveerd ('flare up'), maar later gedeactiveerd (desensitisatie) omdat de receptor langdurig wordt geblokkeerd en te gronde gaat.

Huidige stand van zaken

De vraag is of na de twee hierboven genoemde onderzoeken, die werden meegeschreven en gesponsord door de fabrikant, nieuwe gerandomiseerde onderzoeken over de werkzaamheid of de bijwerkingen van ulipristal voor de behandeling van myomen zijn gepubliceerd. Met name nieuwe informatie over de werkzaamheid van ulipristal ten opzichte van GnRH-agonisten zoals leuprolide is belangrijk om de plaats van ulipristal bij de behandeling van myomen te kunnen bepalen. Pas na het beschikbaar komen van nieuwe gegevens uit onderzoek kan de balans tussen werkzaamheid en bijwerking opnieuw worden opgemaakt. Na 2012 zijn echter geen gerandomiseerde onderzoeken met harde uitkomstmaten gepubliceerd, waarbij ulipristal wordt vergeleken met een GnRH-agonist.

Met het bericht van het EMA is duidelijk geworden dat ulipristal ernstige bijwerkingen in de vorm van leverschade kan hebben. De balans tussen de werkzaamheid en bijwerkingen valt op dit moment negatief uit. Er is dus geen reden om de eerdere door het Ge-Bu getrokken conclusie te wijzigen. Voor ulipristal is er geen plaats in de behandeling van klachten door myomen.

Ulipristal wordt bij het gebruik als noodanticonceptie slechts eenmalig en niet chronisch gebruikt. Vooral nog is er daarom geen reden aan te nemen dat ook hier een verhoogd risico geldt. Overigens raadt de NHG-Standaard 'Anticonceptie' voor noodanticonceptie *levonorgestrel* of een koperspiraal aan als eerstekeuzebehandeling.⁷

Literatuurreferenties

1. EMA starts review of Esmya for uterine fibroids. European Medicines Agency, December 2017. Via: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Esmya_20/Procedure_started/WC500239713.pdf.
2. Productinformatie ulipristal (Esmya®), via: www.ema.europa.eu/human/medicines/EPARs.
3. Nieuwsbericht CBG 21 februari 2018. Brief over aangepaste adviezen Esmya naar zorgverleners. Via: www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2018/02/21/brief-over-aangepaste-adviezen-esmya-naar-zorgverleners.
4. Informatorium Medicamentorum, via KNMP Kennisbank. KNMP, januari 2018.
5. Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. Cochrane Database Systc Rev 2017, Issue 4. Art. No.: CD010770. DOI: 10.1002/14651858.CD010770.pub2.
6. NVOG en NVR. Richtlijn 'Hevig menstrueel bloedverlies. Via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/hevig_menstrueel_bloedverlies/hmb_behandeling.html
7. Brand A, Bruinsma A, van Groeningen K, Kalmijn S, Kardolus I, Peerden M, et al. NHG-Standaard Anticonceptie. H&W 2011; 54: 652-676.



GENEESMIDDELEN
BULLETIN
MEDISCHE
HULPMIDDELEN

De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Geneesmiddelenbulletin. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld. Niets uit deze uitgave mag worden veelelvoudigd, 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 Geneesmiddelenbulletin neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactie bureau

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

Redactie commissie

dr BLG van Wijk, apotheker | T Luchtman, huisarts | D Mitrovic, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog i.o. | dr HIJ Wildschut, gynaecoloog np

Aan de totstandkoming van het Geneesmiddelenbulletin werken verder mee:

Prof. dr FM. Helmerhorst, gynaecoloog np | dr AJFA Kerst, internist np | dr PHTJ Slee, internist np | KR van Deventer, apotheker | mw MM Verduijn, apotheker | mw AD de Vries, huisarts | mw dr P Zetstra, onderzoeker | mw. C Hooymans, ziekenhuisapotheker | A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactie bureau van het Geneesmiddelenbulletin
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