

MESHES BIJ KLEINE NAVELBREUKEN

Preventie van recidief na operatie

mw S. van der Heijden MSc

Het Ge-Bu besteedt toenemend aandacht aan medische hulpmiddelen. Een voorbeeld is de bespreking van een onderzoek naar meshes (kunststof netvormig matje, chirurgisch toegepast ter versteviging van weefsel) bij de chirurgische behandeling van kleine navelbreuken bij volwassenen. Vergeleken met primair sluiten was het recidiefrisico binnen twee jaar lager. Onzekerheid blijft over het resultaat na twee jaar. Recidieven kunnen later optreden. Complicaties en bijwerkingen binnen twee jaar waren vergelijkbaar, maar de studiepower was hierop niet berekend.

Plaatsbepaling

- **Dit onderzoek laat zien dat bij volwassen patiënten met een kleine navelbreuk (1-4 cm) de kans op recidief binnen twee jaar na een behandeling met een mesh significant kleiner is in vergelijking met primair sluiten. Wanneer 13 mensen een behandeling met een mesh krijgen in plaats van primair sluiten wordt één complicatie voorkomen (NNT 13).**
- **In dit onderzoek leken recidieven in de meshgroep later op te treden dan in de groep van primair sluiten. Door de beperkte duur van de follow-up is het daarom niet mogelijk een uitspraak te doen over een verschil in aantal recidieven tussen de twee groepen.**
- **De onderzoekers concluderen dat er binnen de twee jaar follow-up geen significante verschillen waren in complicaties en bijwerkingen na de operatie. De power voor dit onderzoek was echter berekend op de primaire uitkomstmaat en er kan dan ook geen conclusie worden getrokken over deze secundaire uitkomstmaten.**
- **Hoewel de effectiviteit voor deze twee jaar is aangetoond, is het effect op de lange termijn met betrekking tot mogelijke complicaties en bijwerkingen nog onduidelijk.**
- **Het aantal bij het onderzoek betrokken chirurgen en chirurgen in opleiding en de lange onderzoeksduur hebben mogelijk invloed gehad op de betrouwbaarheid van de resultaten.**

Inleiding

Een navelbreuk is een uitstulping door een defect aan de buikwand drie centimeter boven of drie centimeter onder de navel. Het wordt veroorzaakt door een zwakke plek in het bindweefsel al dan niet in combinatie met verhoogde druk op de buikwand, bijvoorbeeld door hoesten, niezen of zwaar tillen. De breukzak, die via de breukpoort uitstulpt, kan vetweefsel, buikvlies en dunne darm bevatten. In de meeste gevallen geeft een navelbreuk geen klachten. Als een deel van de darm wordt ingeklemd kan acute pijn ontstaan. Navelbreuken komen bij zuigelingen vaak voor en verdwijnen vrijwel altijd spontaan voor het eerste levensjaar. Wereldwijd wordt de prevalentie bij volwassenen geschat op 2%.¹ Een navelbreuk kan worden behandeld door een operatie waarbij de breuk primair wordt gesloten of waarbij een mesh wordt geplaatst. Eerder onderzoek naar littekenbreuken bij mediane onderbuikoperaties heeft aangetoond dat een mesh een verlaagde kans geeft op recidief ten opzichte van primair sluiten (*Gebu 2018; 52: 21-22*). In de hier beschreven studie werd onderzocht of het gebruik van meshes bij navelbreuken met een diameter van een tot vier centimeter een voordeel biedt ten opzichte van primair sluiten bij navelbreuken.

Onderzoek

Bij primaire sluiting werd de fascie aan elkaar gehecht in de middenlijn door middel van onderbroken of continu, niet-absorbeerbare, polypropyleen hechtingen, monofilament met grootte 0/0. De hechtingen werden in dwarse richting geplaatst. Voor de meshoperatie werd gebruik gemaakt van een mesh van polypropyleen die preperitoneaal werd geplaatst. Daarbij werd zo mogelijk het bindweefsel aan de mesh bevestigd om het contact met de huid te vermijden.

I · N · H · O · U · D

Meshes bij kleine navelbreuken	37
Belangenverstrengeling	39
Eindresultaten registratieonderzoek idarucizumab	40
NHG-Standaard 'Artritis'	42
Exenatide en cardiovasculaire risico's	45

Het primaire eindpunt was het verschil in aantal recidief navelbreuken na 24 maanden. Patiënten werden postoperatief onderzocht na twee weken, drie-, 12-, 24- en 30-maanden. Het recidief werd vastgesteld door lichamelijk onderzoek en bij twijfel met een echo. De secundaire eindpunten waren pijnklachten en complicaties.

Onderzoeksnaam: HUMP: Hernia Umbilicalis: Mesh versus Primary suture.

Soort onderzoek: gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra (12 ziekenhuizen: waarvan 9 in Nederland, 2 in Duitsland en 1 in Italië). Blindering gold voor de onderzoekers die de resultaten beoordeelden.

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door het Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam.

Insluutingscriteria: ≥ 18 jaar, primaire navelbreuk van 1-4 cm (geclassificeerd volgens 'European Hernia Society definition').

Belangrijke uitsluitingscriteria: recidief navelbreuk, navelbreuk ≥ 4 cm, navelbreuk met insluiting van de darm, littekenbreuk en bovenbuikbreuk, ASA ('American Society of Anesthesiologists') score \geq klasse IV, middenlijn laparotomie, laparoscopie via de navel en ascites.

Powerberekening: er werd een absolute afname van 10% geschat in voordeel van de mesh (13% na primaire sluiting versus 3% na mesh na 24 maanden). Met $\alpha=0,05$ en power=80%, werd een groepsgrootte van 135 patiënten per groep berekend. De onderzoekers hielden rekening met 10% 'loss-to-follow-up' zodat het uiteindelijke aantal op 150 per groep uitkwam.

Randomisatie: stratificatie in twee groepen, 1-2 cm en $> 2-4$ cm en per deelnemend centrum.

Onderzoeksduur: 24-30 maanden.

Analyse van de resultaten: in de 'intention-to-treat' populatie uitgaande van de oorspronkelijke indeling van de groepen (zonder rekening te houden met conversies tijdens de operatie).

Aantal patiënten: totaal 300, 150 in de mesh-groep (uitval 4) en 150 in de primaire-sluiting-groep (uitval 12).

Patiëntkenmerken: geslacht: 82-84% mannelijk geslacht, leeftijd: mediaan 52 jaar (van 20 tot 77), BMI: mediaan 28 kg/m² (van 25 tot 31).

Trial registratie: NCT00789230.

De resultaten van de 300 patiënten zijn verkregen over een periode van acht jaar; dit komt neer op ongeveer drie operaties per onderzoekcentrum per jaar. De patiënten werden geopereerd door 212 verschillende chirurgen en chirurgen in opleiding in wisselende samenstelling. De mediane operatieduur voor de primaire sluiting was 33 minuten (IQR 25-43) en voor de operatie met de mesh 44 minuten (IQR 32-57).

Na een maximale follow-up van 30 maanden, waren er zes recidieven in de mesh-groep (4%) en 17 in de groep met primaire sluiting (12%). Gecorrigeerd voor de 24 maanden werd het risico op recidief geschat op 3,6% voor de mesh-groep (95% BI=1,4-9,4) en 11,4% in de primaire sluiting groep (6,8-18,9). Dit verschil was significant met een hazard ratio van 0,31 (0,12-0,80) en een 'number needed to treat' van 13. Recidieven in de groep met de

primaire sluiting traden op na een mediane tijd van 15,0 maanden (IQR 6,2-24,8) in vergelijking met 18,7 maanden (IQR 13,3-24,7).

Beschouwing

Dit onderzoek laat zien dat een behandeling met een mesh in vergelijking met primaire sluiting bij patiënten met een kleine navelbreuk (1-4 cm) resulteert in een statistisch significant kleinere kans op recidieven binnen twee jaar.

Een secundaire uitkomstmaat was het aantal post-operatieve complicaties, waaronder wondinfectie, hematomen en seromen. Voor deze uitkomstmaat werd geen significant verschil gevonden. Bij de onderverdeling in de grootte van de navelbreuken (1-2 cm en 2-4 cm) werd ook geen significant verschil gevonden. De power voor dit onderzoek was echter berekend op de primaire uitkomstmaat en er kan dan ook geen conclusie worden getrokken over deze secundaire uitkomstmaten.

In het onderzoeksprotocol staat dat de risicofactor overgewicht (BMI > 30 kg/m²) zal worden onderzocht, maar dit is in het uiteindelijke onderzoek niet meegenomen.² Een hoog BMI (> 30 kg/m²) is een risicofactor voor het ontstaan van infecties en recidieven, onafhankelijk van de wijze van operatie. Volgens een reactie op het onderzoek in dezelfde editie van het tijdschrift, zou dit een factor moeten zijn die meeweegt in de keuze tussen een mesh of primaire sluiting.³

De onderzoekers geven aan dat er mogelijk sprake was van selectiebias, omdat ze geen informatie verzamelden over het aantal patiënten dat bij screening aangaf niet mee te willen doen aan het onderzoek ook al voldeden ze wel aan de inclusiecriteria.

Bij het onderzoek waren in een periode van acht jaar 212 verschillende chirurgen en chirurgen in opleiding betrokken. Ondanks dat deze chirurgen voorafgaand aan het onderzoek werden uitgenodigd voor een trainingssessie aangaande de operatietechniek, kan niet worden uitgesloten dat dit de betrouwbaarheid van de resultaten heeft beïnvloed. De resultaten vermelden niet hoeveel chirurgen hebben deelgenomen aan de cursus.

In dit onderzoek leken recidieven in de meshgroep later op te treden dan in de groep van primair sluiten. Door de beperkte duur van de follow-up is het daarom niet mogelijk een uitspraak te doen over een verschil in aantal recidieven tussen de twee groepen. De onderzoekers noemen de duur van de studie als beperking omdat ze verwachtten dat het verschil in verloop van tijd nog groter zou worden. In beide gevallen is er onduidelijkheid over het langetermijneffect, zowel in het voorkomen van recidief als het optreden van complicaties.

Literatuurreferenties

1. Kaufmann R, Halm JA, Eker HH, Klitsie PJ, Nieuwenhuizen J, van Geldere D et al. Mesh versus suture repair of umbilical hernia in adults: a randomised, double-blind, controlled, multicentre trial. *Lancet* 2018; 391: 860-869.
2. Onderzoeksprotocol NCT00789230 op ClinicalTrials.gov. Via: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00789230?term=00789230&rank=1>
3. Helgstrand F, Bisgaard T. Time for use of mesh repair for all umbilical hernias? *Lancet* 2018; 391: 821-822.

BELANGENVERSTRENGELING

mw drs M.A.E. Nieuwhof

Er is meer bewijs gekomen over het eerder in het Ge-Bu besproken feit dat resultaten van geneesmiddelenonderzoek in wetenschappelijke artikelen vaker gunstiger uitvallen als auteurs belangenverstremgeling melden met de farmaceutische industrie. Aanvullend blijkt de kans hierop nog groter als extra gezocht wordt naar belangenverstremgeling die niet direct bij een artikel gemeld wordt. Maximale transparantie over belangenverstremgeling van auteurs is een voorwaarde om conclusies van wetenschappelijke publicatie te kunnen beoordelen.

Plaatsbepaling

- **Nieuw onderzoek laat opnieuw zien dat financiële belangenverstremgeling van auteurs van geneesmiddelenonderzoek met de farmaceutische industrie de kans op positieve conclusies vergroot.**
- **Het vrijwillig melden van de belangenverstremgeling van auteurs bij een publicatie van geneesmiddelenonderzoek blijkt onvoldoende om inzicht te krijgen over het volledige beeld van de werkelijke belangenverstremgeling.**
- **Wordt ook rekening gehouden met niet bij de publicatie vermelde belangenverstremgeling die elders gevonden wordt, dan is de kans op meer positieve resultaten groter dan wanneer alleen gekeken wordt naar bij publicatie vermelde belangenverstremgelingen.**
- **De grotere kansen op het vinden van onderzoek gepubliceerd door auteurs met belangenverstremgeling met 'gunstige' uitkomsten lijkt onafhankelijk van de bron van financiering van het onderzoek.**
- **Zonder maximaal inzicht in de belangenverstremgeling van auteurs die publiceren over geneesmiddelenonderzoek is het onmogelijk om de conclusie van een onderzoek op zijn werkelijke waarde te kunnen schatten.**

Inleiding

In 2017 verscheen een nieuw onderzoek waarin onafhankelijke onderzoekers de relatie bekeken tussen de uitkomsten van gepubliceerd onderzoek en de persoonlijke financiële banden van de auteurs met de farmaceutische industrie.¹ Al eerder berichtte het Ge-Bu over de significant grotere kans op een gunstige conclusie van onderzoeken als de auteurs van een publicatie financiële banden hebben met de farmaceutische industrie (*Gebu* 2012; 46: 138-145).

Methode

De onderzoekers van de hier te bespreken studie namen een steekproef uit in 2013 gepubliceerde onderzoeken naar de werkzaamheid van geneesmiddelen. Niet ingesloten werden meta-analysen, subgroepanalysen en vervolgonderzoeken. De resultaten werden als positief beoordeeld als statistisch significante superioriteit werd aangetoond voor het onderzochte geneesmiddel ten

opzichte van de controle of als bij non-inferioriteitsonderzoek geen significant verschil in werkzaamheid van het onderzochte geneesmiddel ten opzichte van de controle werd gevonden. Financiële banden werden gedefinieerd als directe compensatie van de onderzoekers door de producent van het onderzochte geneesmiddel, zoals betalingen voor adviseurschap, vergoedingen voor presentaties, aandeelhouderschap, vergoedingen voor reizen of maaltijden en andere honoraria, of wanneer de onderzoeker in dienst was van de producent. Er werd gekeken naar de financiële banden die door de auteurs zelf werden gerapporteerd, maar er werd ook op andere manieren gezocht naar de financiële banden van de auteurs. De resultaten werden gecorrigeerd voor het al dan niet financieren van het onderzoek door de producent van het onderzochte geneesmiddel.

Resultaten

Er werden 195 onderzoeken bekeken, met een totaal van 397 onderzoekers. Bij 76% (103/136) van de onderzoeken met een positieve uitkomst hadden één of meerdere onderzoekers financiële banden met de producent. Bij de onderzoeken met een negatieve uitkomst was dat 49% (29/59). Zelf-gerapporteerde financiële banden waren statistisch significant geassocieerd met een positieve uitkomst van het onderzoek (OR 2,84 [95% BI= 1,5-5,3]). Als daarbij ook de niet-gerapporteerde financiële banden werden meegenomen werd een vergelijkbaar resultaat gevonden (OR 3,23 [1,7-6,1]). Bij correctie voor het al dan niet financieren van het onderzoek door de producent bleven de resultaten significant met een OR van 2,94 (1,4-6,1) voor door de onderzoekers zelf-gerapporteerde financiële banden en een OR van 3,57(1,65-7,7) voor alle financiële banden.¹

Literatuurreferenties

1. Ahn R, Woodbridge A, Abraham A, Saba S, Korenstein D, Madden E, et al. Financial ties of principal investigators and randomized controlled trial outcomes: cross sectional study. *BMJ* 2017; 356: i6770.

EINDRESULTATEN REGISTRATIEONDERZOEK IDARUCIZUMAB

mw drs M.A.E. Nieuwhof

Het Ge-Bu schrijft kritisch over de nieuwe directwerkende orale antistollingsmiddelen (DOAC's). Naast overschat bewijs voor werkzaamheid ten opzichte van vitamine-K-antagonisten geeft ook het ontbreken van een antidotum daar aanleiding toe. Alléén voor dabigatran is er nu idarucizumab als potentieel antidotum. Een recent onderzoek laat beperkt en klinisch niet goed te beoordelen bewijs zien voor werkzaamheid op stolling gemeten met in de praktijk weinig gebruikte testen. De argumenten voor terughoudend gebruik van DOAC's worden hiermee niet onderuit gehaald.

Plaatsbepaling

- **Een nadeel van de directwerkende anticoagulantia is het feit dat de stollingsactiviteit niet kan worden gecorrigeerd zoals dat wel kan bij vitamine-K-antagonisten. Met de komst van idarucizumab is er een direct antidotum beschikbaar dat echter alleen werkzaam is bij dabigatran.**
- **Idarucizumab blijkt de stolling te normaliseren bij gebruik van dabigatran bij patiënten die zich presenteren met een traumatogene of niet-traumatogene acute bloeding of met een acute noodzaak tot een chirurgische ingreep.**
- **Het is onduidelijk of en in welke mate het gebruik van idarucizumab de klinische uitkomsten verbetert in vergelijking met placebo in meer gespecificeerde patiëntgroepen. Het maakt namelijk uit of een bloeding traumatogeen is, het gevolg is van een doorgeschoten antistolling of dat antistolling nodig is om bloeding te voorkomen bij een chirurgische ingreep.**
- **Het is de vraag of de in de praktijk gebruikte stollings-testen voldoende betrouwbaar zijn om het effect van idarucizumab te meten. De in de besproken studie gebruikte stollingstesten zijn weinig gangbaar.**
- **Er is nu slechts voor één DOAC een potentieel antidotum. Voor dit antidotum is nog geen inzicht in de precieze werkzaamheid wat betreft klinische uitkomsten en complicaties. Terughoudendheid bij het voorschrijven van de directwerkende orale anticoagulantia is mede om die reden nog steeds te verdedigen.**

Inleiding

Idarucizumab wordt ingezet als antidotum voor het gebruik van het direct werkende anticoagulans *dabigatran* (directe werking op trombine). Het kan worden ingezet bij ernstige bloedingen of wanneer een acute operatie tijdens het gebruik van dabigatran noodzakelijk is. Het is een monoklonaal antilichaamfragment dat aan dabigatran bindt en daardoor de antistollingsactiviteit van dit middel neutraliseert.¹ In augustus 2017 zijn de resultaten gepubliceerd

van het registratieonderzoek naar de werkzaamheid van idarucizumab.² Op basis van de interim-resultaten van dit onderzoek (en de resultaten van een fase I-onderzoek) werd idarucizumab in 2015 versneld geregistreerd voor toediening in noodsituaties in de tweede lijn (*Gebu 2015; 49: 121-122*).

Methode

De primaire uitkomstmaat was het maximale percentage remming van de antistollingsactiviteit van dabigatran, vastgesteld vanaf de eerste toediening tot vier uur na de tweede toediening van idarucizumab. Het percentage remming werd bepaald aan de hand van de verdunde trombinetijd (TT) en de ecarin stollingstijd (ECT), twee maten voor de stollingsactiviteit van het bloed. De dabigatranconcentratie in het bloed correleert rechtstreeks met deze stollingsmaten. Complete remming van dabigatran werd gedefinieerd als normalisatie van beide stollingsmaten.

De werking werd onderzocht in twee groepen, dabigatrangebruikers die in het ziekenhuis werden opgenomen vanwege oncontroleerbare of levensbedreigende bloedingen (traumatogeen of niet-traumatogeen) en dabigatrangebruikers die een acute ingreep moesten ondergaan die niet kon worden uitgesteld en waarvoor een normale hemostase nodig was. Omdat het in deze gevallen ethisch niet verantwoord is geen antidotum in te zetten, werd geen placebogroep in het onderzoek opgenomen.

Onderzoeksnaam: RE-VERSE AD RE-VERSa Effects of idarucizumab on Active Dabigatran.

Soort onderzoek: patiëntenserie (prospectief open-labelonderzoek), uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra.

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door Boehringer Ingelheim; de fabrikant was betrokken bij de opzet van het onderzoek en betaalde giften aan de onderzoekers.

Powerberekening: er werd geen powerberekening gedaan. Het aantal benodigde patiënten werd in overleg met de registratieautoriteiten vastgesteld op praktische gronden, zoals de snelheid waarmee patiënten voor het onderzoek konden worden gevonden en het aantal dabigatrangebruikers dat werd opgenomen vanwege een bloeding of een noodoperatie.

Insluitingscriteria: volwassenen met een oncontroleerbare of levensbedreigende bloeding volgens het oordeel van de behandelend arts, of die een acute ingreep moesten ondergaan die niet acht uur kon wachten.

Analyse van de resultaten: de werkzaamheid werd vastgesteld in de groep patiënten met een verlengde stollingstijd (n=461). Voor de bijwerkingen werd de gehele groep van 503 patiënten bekeken.

Aantal patiënten: totaal 503: 301 patiënten met een bloeding, 202 met een noodzaak tot acute ingreep.

Patiëntkenmerken: de mediane leeftijd was 78 jaar. In de groep met bloedingen had 45,5% een maagdarmbloeding, 32,6% een intracraniale bloeding en 25,9% een bloeding door trauma. In de groep met noodzaak

Tabel 1. Resultaten mortaliteit, aantal trombotische gebeurtenissen en ernstige bijwerkingen bij het gebruik van idarucizumab²

Uitkomst	oncontroleerbare of levensbedreigende bloedingen n=301	acute ingreep n=202
mortaliteit na 5 dg.	19 (6,3%)	16 (7,9%)
mortaliteit na 30 dg.	13,5%	12,6%
aantal trombotische gebeurtenissen na 30 dg.	14 (4,7%)	10 (5,0%)
aantal trombotische gebeurtenissen na 90 dg.	19 (6,3%)	15 (7,4%)
ernstige bijwerkingen binnen 5 dg.	66 (21,9%)	51 (25,2%)
Bijwerkingen*		
delier	7 (2,3%)	4 (2,0%)
hartstilstand	1 (0,3%)	7 (3,5%)
sepsis	3 (1,0%)	4 (2,0%)
septische shock	1 (0,3%)	6 (3,0%)
hartfalen	4 (1,3%)	2 (1,0%)
pulmonair oedeem	4 (1,3%)	2 (1,0%)
respiratoir falen	3 (1,0%)	3 (1,5%)
pneumonie	0 (0,0%)	4 (2,0%)

* voorkomen bijwerking > 1,0% in één van de groepen

tot acute ingreep onderging 24,3% een abdominale ingreep, 20,3% een ingreep voor een fractuur en 18,3% een cardiovasculaire ingreep.

Trialregistratienummer: NCT02104947

Resultaten

Het mediane maximum percentage remming van dabigatran binnen vier uur na toediening was 100% (100-100), en trad op bij alle patiënten met een verlengde stollings-tijd (TT en ESC). Het effect begint binnen één tot 30 minuten na infusie. De mortaliteit, het aantal trombotische gebeurtenissen en het aantal ernstige bijwerkingen na toediening staan weergegeven in tabel 1. In de groep met een bloeding was de meest voorkomende bijwerking het optreden van een delirium (2,3%). In de groep met noodzaak tot acute ingreep waren hartstilstand (3,5%) en septische shock (3,0%) de meest voorkomende ernstige bijwerkingen. De mortaliteit, het aantal trombotische gebeurtenissen en ernstige bijwerkingen kwamen relatief vaak voor binnen dit onderzoek. Volgens de onderzoekers was dit aantal vergelijkbaar of lager dan de aantallen gevonden in onderzoek met DOAC's die factor Xa remmen of vitamine-K-antagonisten, zoals *acenocoumarol* en *fenprocoumon*.² Er werd echter geen direct vergelijkend onderzoek gedaan. Omdat een vergelijking met een controlegroep die geen antistolling gebruikt ontbreekt, is het niet mogelijk om uitspraak te doen over de oorzaak van de bijwerkingen. Deze kunnen zowel door het ziektebeeld veroorzaakt worden als door idarucizumab.

In de groep met oncontroleerbare en levensbedreigende bloedingen werden zowel patiënten met een spontane niet-traumatogene bloeding opgenomen als mensen met een bloeding door een trauma. Bij spontane niet-traumatogene bloedingen is het logischer dat de oorzaak ligt in een doorgesloten antistolling gerelateerd aan het gebruik van dabigatran. De patiënten met een bloeding door een trauma zijn in dat opzicht beter te vergelijken met de groep patiënten die een operatie onderging waarbij het

ontstaan van de bloedingen niet direct gerelateerd is aan het gebruik van dabigatran, en er geen sprake hoeft te zijn van een doorgesloten antistolling. Indeling in een groep spontane bloedingen en een groep bloeding door een trauma of noodzaak tot acute ingreep zou daarom beter zijn geweest. De resultaten met betrekking tot de complicaties zijn daardoor niet goed te interpreteren.

In dit onderzoek werden de TT- en de ESC-testen gebruikt om de effectiviteit van idarucizumab te bepalen. In een commentaar op het artikel werd aangegeven dat deze twee testen in de meeste ziekenhuizen niet beschikbaar zijn. Van de meer gangbare aPTT (activated partial-thromboplastin time) test is nog slechts een voorlopig bewijs voor een correlatie met de dabigatranconcentratie vastgesteld.²

Literatuurreferenties

1. Productinformatie idarucizumab (Praxbind®). Via: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf.
2. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431-441. Commentaar in: *N Engl J Med* 2017; 377:1690-1692.

NHG-STANDAARD 'ARTRITIS'

mw drs C. Hooymans

Eind 2017 verscheen een update van de NHG-Standaard 'Artritis' met adviezen voor de Nederlandse huisarts over diagnostiek, behandeling en verwijfsbeleid bij verschillende vormen van artritis. De meeste aandacht gaat uit naar jicht als meest voorkomende artritis. Veel bij jicht toegepaste behandelingen kennen weinig bewijs gebaseerd op placebogecontroleerde studies. Speciale aandacht wordt ook gevraagd voor de mogelijke impact, bijwerkingen en interacties van geneesmiddelen voorgeschreven door reumatologen bij reumatoïde artritis.

Plaatsbepaling

- **De NHG-Standaard 'Artritis' geeft huisartsen richtlijnen bij de diagnostiek en niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandeling van verschillende vormen van artritis. In 2017 verscheen een update.**
- **Patiënten verdacht van een bacteriële artritis, reumatoïde artritis of een artritis, die langer dan drie weken bestaat, dienen te worden verwezen in verband met voor de prognose belangwekkende medicamenteuze behandelingen door de reumatoloog.**
- **Het algemene uitgangspunt bij de medicamenteuze behandeling van artritiden is bestrijding van de inflammatie met NSAID's, rekening houdend met contra-indicaties, interacties en de noodzaak van maagbescherming.**
- **Bij jichtartritis zijn prednison en NSAID's gelijkwaardige behandelopties met colchicine als laatste alternatief, hoewel bewijs uit placebogecontroleerde studies voor werkzaamheid van elk van de middelen ontbreekt.**
- **Intra-articulaire corticosteroïden zijn bij (mono-)articulaire jicht een behandelmogelijkheid, ondanks het ontbreken van bewijs voor werkzaamheid uit gerandomiseerd onderzoek.**
- **Urinezuurverlagende medicatie is een behandeloptie bij onaanvaardbare last van recidiverende jicht en/of tofi, hoewel hiervoor geen direct bewijs van werkzaamheid bestaat uit RCT's.**
- **De NHG-Standaard beschrijft een aantal voor de huisarts klinisch relevante aandachtspunten bij het gebruik van veel gebruikte tweedelijns geneesmiddelen bij reumatoïde artritis.**

Inleiding

De in 2017 herziene standaard 'Artritis' van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) geeft huisartsen richtlijnen voor de diagnostiek en het beleid bij volwassen patiënten met inflammatoire gewrichtsaandoeningen van één of meerdere perifere gewrichten. Hierbij wordt uitgegaan van die artritisvormen die de huisarts meestal zelf vaststelt en behandelt: jichtartritis, reactieve artritis en ongedifferentieerde artritis. Daarnaast is er aandacht voor bacteriële artritis (zeer zeldzaam), reumatoïde artritis, en voor de minder vaker voorkomende (perifere) artritiden bij

artrose, Lymeziekte, ziekte van Bechterew, psoriasis en inflammatoire darmziekten.¹

Na uitsluiten van andere oorzaken van gewrichtsklachten en het vaststellen van een artritis maakt de huisarts op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek onderscheid tussen de verschillende vormen van artritis. Dit is belangrijk omdat het consequenties heeft voor het beleid (wel of niet medicamenteus behandelen of verwijzen) en de prognose. Een vermoedelijke bacteriële artritis is reden voor een spoedverwijzing dezelfde dag voor een diagnostische punctie en zo nodig intraveneuze antibiotische therapie. Bij een sterk vermoeden van reumatoïde artritis is ook altijd verwijzing naar de reumatoloog geïndiceerd, omdat deze dan snel kan starten met een behandeling met 'disease-modifying anti-rheumatic drugs' (DMARD's). Een snelle start hiermee is bewezen belangrijk voor de uiteindelijke prognose. Verwijzing wordt ook geadviseerd voor een ongedifferentieerde artritis die langer dan drie weken aanhoudt, omdat dit een aanwijzing is voor een artritis die behandeling door een reumatoloog vereist. Een gevalideerde diagnostische beslisregel is opgenomen als hulpmiddel om de waarschijnlijkheid van jichtartritis in te schatten.²⁻⁴

Behandeling

Niet-medicamenteuze behandeling

De huisarts bespreekt met de patiënt dat bewegen van het aangedane gewricht niet schadelijk is en koelen ervan prettig kan zijn. Hij stelt bij patiënten met jichtartritis of reumatoïde artritis een cardiovasculair risicoprofiel op en handelt conform de NHG-Standaard 'Cardiovasculair risicomangement'. Aan huisartsen wordt aangeraden geen specifieke voedingsadviezen te geven bij jicht.⁵⁻⁶ Geneesmiddelen die mogelijk een verhoging geven van het serumurinezuur (zoals diuretica, bètablokkers, RAS-remmers) hoeven niet vermeden te worden.

Medicamenteuze behandeling

Artritis algemeen

De standaard adviseert om een artritis symptomatisch met een NSAID te behandelen tot de klachten over zijn, waarbij een keuze gemaakt kan worden voor *naproxen*, *diclofenac* of *ibuprofen* op basis van patiëntkenmerken, als cardiovasculaire, renale of gastro-intestinale comorbiditeit, zonodig gecombineerd met maagbescherming.

Jichtartritis

Bij jichtartritis is een korte kuur *prednisolon* een therapeutische optie die wat pijnreductie betreft gelijkwaardig is aan NSAID's. Voor deze gelijkwaardigheid is inmiddels meer bewijs beschikbaar.⁷⁻⁸ Bij contra-indicatie of uitblijven van voldoende werkzaamheid van de andere middelen is *colchicine* een volgende optie, waarbij de dosering gematigder is dan geadviseerd in de vorige standaard.⁹ Voor alle behandelingen blijft gelden dat er maar minimaal bewijs is op basis van placebogecontroleerde trials.^{7, 10} Hard wetenschappelijk bewijs voor een keuzebeleid is er niet, hoewel er een lichte voorkeur voor prednisolon lijkt te

bestaan op basis van een gering voordeel op het gebied van de bijwerkingen.¹¹ Geadviseerd wordt te stoppen als de klachten over zijn en bij uitblijven van voldoende verbetering na drie tot vijf dagen met het ene geneesmiddel over te stappen op een ander middel. Tot slot is bij een mono-articulaire jichtartritis een intra-articulaire corticosteroidinjectie een alternatief, hoewel rechtstreeks bewijs uit gerandomiseerde trials ontbreekt.¹²

Bacteriële en reumatoïde artritis

Aan de specifieke behandeling van of geneesmiddelen voor bacteriële artritis en reumatoïde artritis wordt geen aandacht besteed, omdat hiervoor verwijzing naar een reumatoloog wordt geadviseerd. De NHG-Standaard beschrijft wel een aantal voor de huisarts klinisch relevante aandachtspunten bij het gebruik van veel gebruikte geneesmiddelen bij reumatoïde artritis. Daarom worden van DMARD's de meest voorkomende bijwerkingen en gecontraïndiceerde comedicatie (o.a. trimetoprim bij het gebruik van methotrexaat) besproken, alsook de risico's van het gebruik van deze middelen bij zwangerschap, zwangerschapswens, tijdens infectie en in combinatie met vaccinaties.

Profylaxe

Alleen bij jichtartritis is een profylactische behandeling mogelijk om toekomstige artritisaanvallen te voorkomen, hoewel hiervoor in feite nog steeds weinig direct bewijs bestaat (*Gebu 2018; 52: 9-10*).¹³⁻¹⁴ Deze langdurige, meestal levenslange, behandeling met urinezuurverlagende middelen als *allopurinol*, *febuxostat* of *benzbromaron* is te overwegen als een aanvalsfrequentie voor de patiënt onaanvaardbaar is, in de regel bij een frequentie van meer dan driemaal per jaar. Urinezuurverlagende medicatie wordt daarnaast aanbevolen bij de aanwezigheid van jichttofi, hoewel bewijs voor het kleiner worden of verdwijnen van jichttofi niet bekend is.¹⁵ Een urinezuurgehalte van maximaal 0,35 mmol/l is richtinggevend voor het behalen van een klinisch relevant resultaat dat gezien wordt als een voor de patiënt aanvaardbare situatie. Het advies is om alleen urinezuurverlagende behandeling te starten bij voldoende zekerheid van de diagnose, als urinezuurkristallen in gewrichtsvloeistof zijn aangetoond (de gouden standaard) of bij een score van >8 volgens de in de standaard opgenomen diagnostische beslisregel. Starten met urinezuurverlagende behandeling kan ook als de artritis nog aanwezig is.¹⁶⁻¹⁷ Een jichtartritisaanval tijdens de instellingsperiode van urinezuurverlagende therapie kan als een gewone artritisaanval kortdurend worden behandeld. Als de frequentie van tussentijdse aanvallen daarbij onaanvaardbaar hoog blijft, is een continu dagelijks gebruik met een NSAID of colchicine mogelijk. Het optreden van huidreacties, die een voorbode kunnen zijn van het zeldzame maar zeer ernstige 'allopurinol hypersensitivity syndrome' (AHS) zijn een reden om allopurinol te staken. Bij onvoldoende resultaat of bijwerkingen zijn benzbromaron of febuxostat als profylactische therapie een alternatief, maar omdat huisartsen weinig ervaring hebben met deze middelen ligt verwijzing naar de reumatoloog dan voor de hand.

Beschouwing

Behandeling door de huisarts van patiënten die verdacht worden van een bacteriële artritis, reumatoïde artritis of een artritis die langer dan drie weken bestaat, wordt afgeraden om uitstel te voorkomen van voor de prognose belangwekkende tweedelijnsbehandelingen. Het algemene uitgangspunt bij de medicamenteuze behandeling van andere artritiden is bestrijding van de inflammatie met NSAID's, met inachtneming van contra-indicaties, interacties met andere medicatie en de noodzaak van maagbescherming. Hoewel er nauwelijks bewijs voor werkzaamheid bestaat uit placebogecontroleerde onderzoeken zijn prednison en NSAID's bij jichtartritis gelijkwaardige opties, met colchicine als derde alternatief, als één of beide andere geen effect hebben. Onderzoek naar werkzaamheid is voornamelijk gebaseerd op non-inferioriteitsonderzoek, dat qua opzet zijn nadelen kent (*Gebu 2015; 49: 27-34*). Er lijkt een lichte voorkeur voor prednison op basis van een gering voordeel op het gebied van de bijwerkingen. Ook voor het intra-articulair toepassen van corticosteroiden bij jicht is geen bewijs gevonden in gerandomiseerd onderzoek. Alleen bij jicht bestaat de mogelijkheid van een profylactische behandeling om toekomstige artritisepisoden te voorkomen, hoewel bewijs voornamelijk is gebaseerd op verlaging van het serumurinezuur, een surrogaatuitkomstmaat. Aanbevolen wordt een chronische urinezuurverlagende therapie alleen te starten bij een zekere diagnose en na goed overleg met de patiënt over voor- en nadelen.

Literatuurreferenties

1. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Artritis. <https://www.nhgorg/standaarden/volledig/nhg-standaard-artritis#Richtlijnenbeleid>. 2017.

- >> 2. Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C, Janssen M. A diagnostic rule for acute gout arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med.* 2010;170:1120-6.
3. Kienhorst LB, Janssens HJ, Fransen J, Janssen M. The validation of a diagnostic rule for gout without joint fluid analysis: a prospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Apr;54(4):609-14.
4. Taylor WJ, Fransen J, Dalbeth N, Neogi T, Schumacher HR, Brown M, et al. Performance of classification criteria for gout in early and established disease. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):178-82.
5. Moi JH, Sriranganathan MK, Edwards CJ, Buchbinder R. Lifestyle interventions for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31(5):CD010039.
6. Moi JH, Sriranganathan MK, Edwards CJ, Buchbinder R. Lifestyle interventions for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 4(11):CD010519.
7. van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewe RB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 16(9):CD010120.
8. Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, Man CY, Tam LS, Choi YF, et al. Oral Prednisolone in the Treatment of Acute Gout: A Pragmatic, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016 Apr 05;164(7):464-71.
9. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1060-8.
10. van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, Buchbinder R, Ale-taha D. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD006190.
11. Yu J, Lu H, Zhou J, Xie Z, Wen C, Xu Z. Oral prednisolone versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute gout: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammo-pharmacology.* 2018 Jan 22.
12. Wechalekar MD, Vinik O, Moi JH, Sivera F, van Echteld IA, van Durme C, et al. The efficacy and safety of treatments for acute gout: results from a series of systematic literature reviews including Cochrane reviews on intraarticular glucocorticoids, colchicine, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and interleukin-1 inhibitors. *J Rheumatol Suppl.* 2014 Sep;92:15-25.
13. Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, Edwards CJ, Bombardier C. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 14(11):CD010457.
14. Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, Bombardier C, Edwards CJ. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 14(10):CD006077.
15. Sriranganathan MK, Vinik O, Bombardier C, Edwards CJ. Interventions for tophi in gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 20(10):CD010069.
16. Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, Kerin KD, Mackenzie TA. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med.* 2012 Nov;125(11):1126-34 e7.
17. Hill EM, Sky K, Sit M, Collamer A, Higgs J. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial. *J Clin Rheumatol.* 2015 Apr;21(3):120-5.

EXENATIDE EN CARDIO- VASCULAIRE RISICO'S

Geen voordeel voor diabetespatiënten

mw drs M.A.E. Nieuwhof, dr H.J.E.M. Janssens

Net als van vele andere geneesmiddelen toegepast bij diabetes type 2 was van exenatide (twee maal daags subcutaan toegediend in combinatie met andere bloedsuiker-verlagende middelen) niet bekend welke resultaten het gaf op klinisch relevante cardiovasculaire uitkomstmaten. Nu blijkt uit een recent onderzoek dat het wat betreft veiligheid niet-inferieur is aan placebo, maar superioriteit ten opzichte van placebobehandeling kon niet worden aangetoond. Er zijn op dit moment dan ook geen argumenten voor rationele toepassing van dit dure middel.

Plaatsbepaling

- **In de afgelopen jaren werden post-marketingonderzoeken uitgevoerd met de nieuwe orale bloedglucoseverlagende middelen. Deze onderzoeken zijn belangrijk om de cardiovasculaire effectiviteit en veiligheid van deze geneesmiddelen op lange termijn vast te kunnen stellen, nadat alleen nog maar effecten zijn gevonden op surrogaatuitkomstmaten, zoals het HbA_{1c}, lichaamsgewicht, bloeddruk of serumlipiden.**
- **Recent werden de resultaten gepubliceerd van een onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van exenatide bij patiënten met diabetes type 2 met cardiovasculaire eindpunten als primaire uitkomstmaat. Het middel werd daarbij toegevoegd aan de al geleverde diabeteszorg.**
- **Exenatide blijkt voor de samengestelde uitkomstmaat cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA niet effectiever dan placebo bij patiënten die al behandeld worden voor diabetes en voor (vaak) al aanwezige hartvaatziekten. Het middel lijkt in deze groep ook niet riskanter dan placebo.**
- **Het gebruik van een samengestelde uitkomstmaat bij het besproken onderzoek naar exenatide is indicatief, maar onvoldoende voor een definitief oordeel over het effect op de afzonderlijke uitkomstmaten (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA).**
- **Er is op dit moment geen argument voor een rationele toepassing van exenatide bij diabetespatiënten die al reguliere zorg ontvangen, zeker als de (hoge) prijs van het middel in ogenschouw wordt genomen.**

Inleiding

In de afgelopen jaren werden meerdere post-marketing-onderzoeken uitgevoerd van (nieuwe) orale bloedglucoseverlagende middelen bij de behandeling van patiënten met diabetes type 2. Deze onderzoeken zijn belangrijk om de klinische relevantie van de werkzaamheid van deze middelen op langere termijn op werkelijke waarde te kunnen schatten. Nadat vaak alleen nog maar effecten zijn gevonden

op surrogaatuitkomstmaten, zoals HbA_{1c}, lichaamsgewicht, bloeddruk of serumlipidenconcentraties, zijn uiteindelijk de effecten op mortaliteit of cardiovasculaire of microvasculaire morbiditeit de harde uitkomstmaten. Een statistisch significante daling van het HbA_{1c} hoeft bijvoorbeeld niets te zeggen over de uiteindelijke klinisch relevante (cardiovasculaire) winst. Recent berichtte het Ge-Bu in dit verband nog over *sitagliptine*, naar aanleiding van het feit dat het middel 10 jaar op de markt was: "De HbA_{1c}-dalingen die met sitagliptine ten opzichte van placebo en andere orale glucoseverlagende middelen worden bereikt blijven bescheiden. Op cardiovasculaire uitkomstmaten werkt sitagliptine niet beter dan placebo en de werkzaamheid op microvasculaire uitkomstmaten is nog onbewezen."

Eind 2017 werden de resultaten gepubliceerd van een onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van *exenatide* bij patiënten met diabetes type 2 met cardiovasculaire eindpunten als primaire uitkomstmaat.¹ In dit artikel volgt een beschrijving van dit onderzoek.

Exenatide

Exenatide is een GLP-1-receptoragonist. Dit geneesmiddel activeert de GLP-1-receptor waardoor onder meer de insulinesecretie wordt gestimuleerd (*Gebu 2010; 44: 49-55*). Exenatide is geregistreerd voor volwassenen met diabetes mellitus type 2 in combinatie met andere bloedglucoseverlagende middelen, en wordt twee maal daags subcutaan toegediend.²

Methode

In dit gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek is de werkzaamheid van exenatide (2 mg/week per subcutane injectie) onderzocht ten opzichte van placebo bij volwassenen met diabetes type 2.¹ Ongeveer 75% van deze patiënten had eerder een cardiovasculaire gebeurtenis doorgemaakt, zoals een myocardinfarct of een beroerte. Patiënten mochten andere bloedglucoseverlagende middelen gebruiken. Exenatide werd onderzocht als behandeling aanvullend aan de reguliere zorg. De primaire samengestelde uitkomstmaat was het aantal patiënten met cardiovasculaire mortaliteit, een myocardinfarct of een beroerte. Vooraf werd vastgelegd dat als eerste de non-inferioriteit ten opzichte van placebo zou worden onderzocht (om de veiligheid te toetsen) en vervolgens de superioriteit (om de werkzaamheid vast te stellen).

Onderzoeksnaam: EXSCEL Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind 'event-driven' non-inferioriteits- en superioriteitsonderzoek, uitgevoerd in meerdere onderzoekscentra.

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door Amylin Pharmaceuticals, een dochteronderneming van AstraZeneca.

Powerberekening: om een 15% lager risico vast te kunnen stellen met een power van 85% werd berekend dat minimaal 1.360 gebeurtenissen nodig waren.

Non-inferioriteitsmarge: vastgesteld op 1,3 van de bovenste marge van het 95% betrouwbaarheidsinterval.

Tabel 4. Gebruikscijfers en prijzen van de genoemde bloedglucoseverlagende middelen.

Geneesmiddel	merknaam™	DDD	aantal gebruikers 2016*	vergoedingsprijs (€)/30dg.**
exenatide	Bydureon (depot), Byetta	0,286 mg (depot), 15 microg	1.175	106,07 72,14
metformine	merkloos	2 g	641.490	1,56-2,70
sitagliptine	Januvia	0,1 g	21.250	38,45

DDD: 'Defined Daily Dose'.

* GIP-databank. Raming Zvw-populatie 2016. Via: www.gipdatabank.nl.

** Vergoedingsprijs G-standaard van de KNMP mei 2018. Er is geen rekening gehouden met couvertafspraken tussen zorgverzekeraars en fabrikanten.

Insluitingscriteria: volwassenen met diabetes type 2 gedefinieerd als een HbA_{1c}-waarde van 6,5 tot 10,0% (48-86 mmol/mol), ondanks eventuele behandeling met andere bloedglucoseverlagende middelen.

Belangrijke uitsluitingscriteria: twee of meer episodes met ernstige hypoglykemie in de 12 maanden voorafgaand aan het onderzoek.

Analyse van de resultaten: In de intention-to-treat-groep en in de per-protocolgroep.

Onderzoeksduur: de mediane behandelingsduur was 2,4 jaar voor exenatide en 2,3 jaar voor placebo. De mediane follow-up was 3,2 jaar.

Randomisatie: via een voice-response systeem, stratificatie naar onderzoekslocatie en cardiovasculaire complicaties in het verleden.

Aantal patiënten: totaal 14.752: 7.356 in de exenatidegroep en 7.396 in de placebogroep. Uitval 262 in de exenatidegroep, 303 in de placebogroep, exacte reden niet vermeld.

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd was 62 jaar, 38% vrouwen. 73,1% van de patiënten had eerder een cardiovasculaire gebeurtenis gehad.

Trial registratienummer: NCT01144338

Resultaten

Cardiovasculaire gebeurtenissen kwamen voor bij 839 van de 7.356 patiënten in de exenatidegroep (11,4%, 3,7 gebeurtenissen per 100 persoonsjaren) en in 905 van de 7.396 patiënten in de placebogroep (12,2%, 4,0 gebeurtenissen per 100 persoonsjaren). Het relatief risico (RR) was 0,91 (95% BI=0,83-1,00) in de intention-to-treat groep. Voor het bepalen van non-inferioriteit is het gebruikelijker de resultaten in de per-protocolgroep te beoordelen (*Gebu 2015; 49: 27-34*). De RR in de per-protocolgroep was 0,95 (0,85-1,07). Met deze uitkomst werd non-inferioriteit van exenatide ten opzichte van placebo vastgesteld maar kon geen superioriteit worden aangetoond.¹

Literatuurreferenties

1. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-1239.
2. Productinfo Bydureon/Byetta®. Via: Nathan DM. Glycemic management of type 2 diabetes: how tight is right and how to get there. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2064-2066.

VACATURE

Gezocht: Leden voor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) van het Geneesmiddelenbulletin

Het Geneesmiddelenbulletin (tegenwoordig onder de naam Ge-Bu) is een tijdschrift dat meer dan 50 jaar bestaat en onafhankelijke en objectieve informatie over de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen publiceert. Het is een gratis elektronisch tijdschrift bestemd voor alle Nederlandse artsen en apothekers en zij die daarvoor in opleiding zijn. De redactie van het Ge-Bu werkt uitsluitend met auteurs die geen enkele binding hebben met bedrijven of producenten van farmaceutische en medische hulpmiddelen.

De Wetenschappelijke Advies Raad geeft gevraagd en ongevraagd advies aan het bestuur van het Geneesmiddelenbulletin, de hoofdredacteur, redacteurs en de redactiecommissie. Dit kan op zowel het niveau van nieuwe artikelen als op het niveau van de inhoudelijke en strategische koers van het Geneesmiddelenbulletin. De raad bestaat uit maximaal 20 leden met verschillende specialisaties en expertises. De raad vergadert twee keer per jaar in Utrecht. Daarnaast worden de leden maandelijks uitgenodigd commentaar te geven op te publiceren Ge-Bu-artikelen via een online referentenprogramma. De tijdsinvestering is gemiddeld een paar uur per maand, waar een onkostenvergoeding tegenover staat.

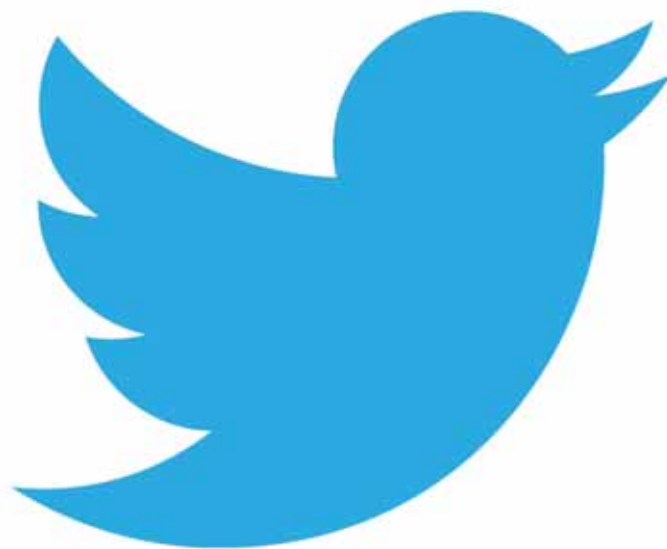
We zoeken mensen met interesse in rationele therapie: medicamenteus of niet-medicamenteus (zoals protheses, meshes, robot, digitale toepassingen). Onderzoeksmethodologische, epidemiologische of statistische kennis strekt tot aanbeveling. Onafhankelijkheid ten opzichte van de farmaceutische - en medische hulpmiddelen industrie is een vereiste.

We zijn op zoek naar inspirerende collega's uit de volgende disciplines: interne geneeskunde, psychiatrie, ouderengeneeskunde, gynaecologie, onderzoeksmethodologie, epidemiologie en medische hulpmiddelen.

Wij nodigen u van harte uit te reageren. Graag ontvangen wij uw brief met motivatie en een curriculum vitae per mail (E-mail: info@ge-bu.nl) of per post (Postbus 2190; 3500 GD Utrecht). Zo nodig is aanvullende informatie telefonisch te verkrijgen via het redactieteam van het Ge-Bu (030 – 282 3360).

Willem Koch, huisarts, voorzitter WAR
Hein Janssens, huisarts, hoofdredacteur

Kamer van Koophandel 30278122
IBAN NL89RABO 01562.63.319



VOLG ONS OP TWITTER: @GEBU_NL

CME

CME-toets

De geaccrediteerde toets Misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap (i.s.m. NTvG CME) staat online.
Ga naar www.ge-bu.nl/artikel/misselijkheid-en-braken-tijdens-de-zwangerschap



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 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 FM. Helmerhorst, gynaecoloog np | dr AJFA Kerst, internist np | dr PHTHJ 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 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