

NEGATIEVE INVLOED GENEESMIDDELEN OP COVID-19

1 april 2020

Sander D. Borgsteede, Maaïke Diesveld, Suzanne de Klerk, Kim L. Pham, Sam Schoenmakers, Jorie Versmissen, Melvin Lafeber

Het nieuwe coronavirus (SARS-CoV-2) zorgt voor veel vragen bij zorgverleners, waaronder vragen over het gebruik van geneesmiddelen die het ziektebeloop negatief zouden kunnen beïnvloeden. Geneesmiddelen die op enige manier in verband zijn gebracht met een negatieve invloed op de door het coronavirus veroorzaakte ziekte COVID-19 zijn de Angiotensine Converting Enzyme (ACE)-remmers en angiotensine II-antagonisten, NSAID's, pioglitazon en corticosteroiden. Met de huidige inzichten hoeven bovenstaande therapieën niet gestaakt te worden uit angst voor invloed op de besmettingskans en het beloop van COVID-19. De onderbouwing voor een negatieve invloed op de kans op besmetting, of het verloop van COVID-19 is onvoldoende. Bovendien zouden bestaande ziektebeelden kunnen verergeren door het staken van met name ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten en corticosteroiden.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Alleen een vermoeden dat het werkingsmechanisme van bepaalde geneesmiddelen een mogelijk negatieve invloed heeft op de kans op besmetting en het ziekteverloop van COVID-19, is geen reden om een bestaande behandeling te stoppen.**
- **Het zonder meer staken van geneesmiddelen met een verondersteld, maar niet bewezen negatief effect op COVID-19 kan ernstige gevolgen hebben voor het ziektebeeld waarvoor deze middelen worden gegeven.**

Onrust over geneesmiddelengebruik

In een recente publicatie in de Lancet Respiratory Medicine beargumenteren de auteurs een mogelijke relatie tussen COVID-19 en bepaalde geneesmiddelen.¹ Ook in de (leken)pers wordt met enige regelmaat geadviseerd geen ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, NSAID's en corticosteroiden te gebruiken vanwege het risico op een ernstig beloop van COVID-19. Dit advies volgt uit een redenering die bestaat uit meerdere stappen.

RAAS-remmers en COVID-19

RAAS-remmers (ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten) zouden volgens de volgende redenering een negatief effect op COVID-19 kunnen hebben:

1. SARS-CoV-2 maakt bij het penetreren van gastheercellen gebruik van ACE-2.
2. Uit dierstudies is er een mogelijke associatie tussen het gebruik van RAAS-remmers en een toename van de ACE2-expressie.
3. Uit observationeel onderzoek in Wuhan lijken hypertensie en diabetes mellitus geassocieerd met een ernstiger beloop van COVID-19.^{2,3}
4. Bij hypertensie en diabetes worden veelal RAAS-remmers gebruikt.

Veiligheid van geneesmiddelen bij COVID-19

Bij de beoordeling of geneesmiddelen veilig gebruikt kunnen worden, wordt gekeken naar de balans tussen werking en bijwerking. Het positieve effect van de besproken middelen is onderbouwd met officiële registraties voor diverse indicaties, professionele richtlijnen en ruime klinische ervaring. Een negatief effect van geregistreerde geneesmiddelen op zowel het krijgen van, als op het beloop van COVID-19 is tot nu toe niet door deugdelijk onderzoek onderbouwd. In dierexperimentele studies is een mogelijke associatie tussen bepaalde geneesmiddelen en expressie van ACE2 onderzocht. Er is echter nog geen onderbouwing gevonden voor een relatie tussen een grotere expressie van ACE2 en de kans op COVID-19, of de ernst van de klachten bij COVID-19-besmetting. Ook is nog veel onbekend over de relatie tussen geneesmiddelengebruik, ACE2-expressie en de kans op (een ongunstig beloop van) COVID-19 bij mensen. Op basis van de huidige gegevens zijn er onvoldoende overwegingen om geneesmiddelen te vermijden bij kans op besmetting met SARS-CoV-2, of de behandeling van COVID-19.

I · N · H · O · U · D

Negatieve invloed geneesmiddelen op COVID-19

29

Lymfklierkanker door borstprothesen?

33

Geen melatonine bij primaire slaapstoornissen

39

Invloed van ACE2

Het vermoeden dat bepaalde geneesmiddelen invloed hebben op het ziektebeloop van COVID-19 is gebaseerd op het mechanisme waarmee coronavirussen gastheercellen besmetten. Coronavirussen (SARS-CoV en het huidige coronavirus SARS-CoV-2) maken gebruik van ACE2 om bij gastheercellen binnen te dringen. De uiteinden van het virus, de spikes, binden zich aan ACE2 waarna de gastheercel het virus opneemt, gevolgd door actieve, intracellulaire virusrepliatie. ACE2 dient zo als een receptor voor coronavirussen.⁴

Het ACE2-enzym, ook wel de ACE2-receptor genoemd, maakt deel uit van het Renine Angiotensine Aldosteron Systeem (RAAS), waarop ook veel geneesmiddelen ingrijpen. De ACE2-receptoren bevinden zich onder andere aan de buitenkant van het longoppervlak, maar eveneens in andere lichaamscellen.^{5,6} De meest waarschijnlijke plaats van besmetting is het aan longweefsel gebonden ACE2. Hoewel gebonden ACE2-receptoren moeizaam zijn te kwantificeren, bestaat er wel interindividuele variatie in de hoeveelheid circulerend ACE2 in het plasma. Met name het gebonden ACE2 is betrokken bij de opname van viruspartikels in de lichaamscel.

Onderzoek naar risicofactoren voor ernstig beloop COVID-19

Uit twee recent gepubliceerde onderzoeken over de Wuhan-uitbraak blijkt dat het hebben van hypertensie en diabetes mellitus geassocieerd is met een ernstig beloop van COVID-19.

Onderzoeksresultaten

In de eerste observationele studie werd gekeken naar de karakteristieken van 1.099 Chinese patiënten met COVID-19.² De gemiddelde leeftijd was 47 jaar en 41,9% was vrouw. Van de patiënten had 23,7% ten minste één comorbiditeit, waarbij diabetes mellitus en hypertensie het meeste voorkwamen. Bij patiënten met een ernstiger ziektebeeld kwam een comorbiditeit vaker voor (38,7%) dan bij patiënten met een milder verlopende COVID-19-infectie (21,0%). De primaire uitkomstmaat was opname op de intensive care, mechanische ventilatie of overlijden. Dit kwam voor bij 6,1% van de patiënten. Zowel bij patiënten met hypertensie (35,8 versus 13,7%) als bij

patiënten met diabetes mellitus (26,9 versus 6,1%) werd meer sterfte gezien dan bij patiënten zonder comorbiditeit.

In een tweede observationeel onderzoek, uitgevoerd in een ziekenhuis in Wuhan werd bij 191 patiënten gekeken naar de associatie tussen het beloop van COVID-19 en comorbiditeiten.³ In totaal overleden 54 patiënten op de intensive care. Met ischemische hartziekte werd een ongecorrigeerde associatie gevonden met overlijden op de intensive care met een odds ratio van 21,40 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 4,64 tot 98,76). Bij diabetes mellitus was de odds ratio 2,85 (95%BI 1,35 tot 6,05) en bij hypertensie 3,05 (95%BI 1,57 tot 5,92).

Beperkingen van het onderzoek

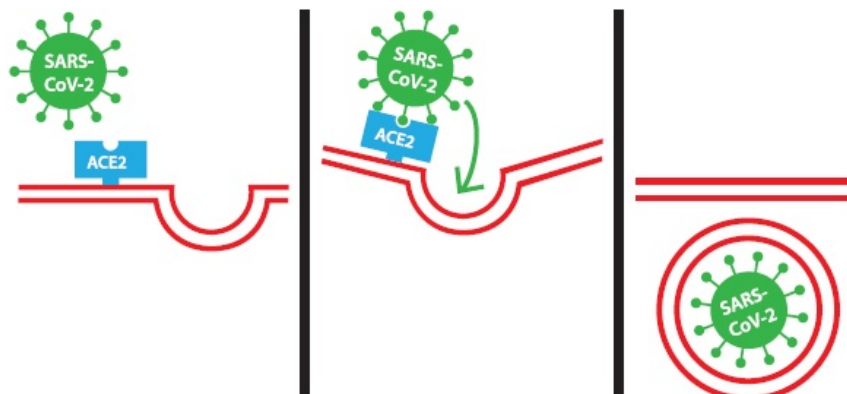
Beide studies kennen als belangrijke beperkingen dat er niet werd gecorrigeerd voor het gebruik van geneesmiddelen, voor het onderliggende ziektebeeld of voor leeftijd. Hierdoor is niet te zeggen of de ernstige complicaties bij COVID-19 een associatie hebben met de hoge leeftijd, met comorbiditeiten of met de geneesmiddelen die de patiënten gebruikten.

Geneesmiddelen en ACE2

ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten

ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten zijn potente bloeddrukverlagende en geïndiceerd na onder andere een myocardinfarct, hartfalen en ter preventie van nefropathie. ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten hebben geen direct effect op ACE2. Er wordt gesuggereerd dat toename van angiotensine I door deze middelen indirect het aantal ACE2-receptoren verhoogt. Dierexperimentele studies geven echter tegenstrijdige resultaten. Er zijn dierstudies die een mogelijke relatie tussen ACE2-genexpressie met angiotensine II-antagonisten en mogelijk ook ACE-remmers ondersteunen^{7,8,9}, maar er zijn ook diverse dierstudies die niet op een dergelijke relatie wijzen.^{10,11} Een studie bij patiënten met atriumfibrilleren en een studie bij mensen met ischemische hartziekten lieten geen effect zien van gebruik van ACE-remmers of angiotensine II-antagonisten op de hoeveelheid circulerend ACE2. Het effect op gebonden ACE2 aan lichaamscellen is niet beoordeeld.^{12,13}

Figuur 1. Het binnendringen van het virus in de cel.



ACE: Angiotensin-converting enzyme
SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome corona virus 2

Pioglitazon

Er is geen noodzaak de behandeling vanwege COVID-19 te staken. Bij een infectie is wel extra aandacht nodig voor goede regulatie van bloedsuiker, waarbij het soms nodig is om tijdelijk over te gaan op alternatieve/aanvullende orale antidiabetica of insuline.

Bij pioglitazon zijn diverse studies gedaan bij ratten met nier- of leveraandoeningen. In deze dierstudies is een verhoogde expressie van het ACE2-eiwit gevonden in onder andere de nieren, lever, vetweefsel en de skeletspieren na toediening van pioglitazon.^{14,15,16} Dit zou toe te schrijven zijn aan upregulatie van PPAR- γ .¹⁵ Expressie van ACE2 na toediening van pioglitazon in longweefsel is niet onderzocht of beschreven. Bij mensen is geen onderzoek bekend naar de relatie tussen ACE2-expressie en gebruik van pioglitazon of andere thiazolidinedionen. Een associatie tussen het gebruik van antidiabetica en ACE2-expressie is voor de andere orale antidiabetica niet gevonden.

NSAID's

Er is geen reden om het gebruik van NSAID's te staken bij besmetting met COVID-19. Het algemene advies bij koorts en pijnstilling is echter, om als eerstekeuzemiddel paracetamol te gebruiken. Paracetamol heeft immers een sterker antipyretisch effect en minder (ernstige) bijwerkingen/interacties dan NSAID's.¹⁷ Bij patiënten die vanwege een andere indicatie NSAID's gebruiken is er geen noodzaak deze middelen te stoppen. Een associatie tussen gebruik van andere NSAID's en ACE2-expressie is voor andere NSAID's niet gevonden.

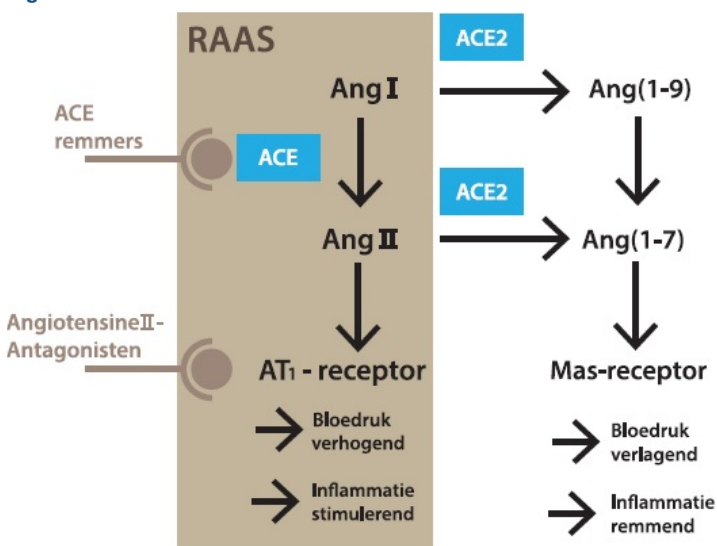
In een enkele dierstudie is gevonden dat ACE2 door ibuprofen kan worden verhoogd.¹⁸ Voor andere NSAID's zijn er geen studies bekend en ontbreekt onderbouwing dat deze de expressie van de ACE2-receptor zouden kunnen verhogen. Hoewel studies bij mensen ontbreken, hebben de brief van Fang¹ en uitspraken van de Franse minister van volksgezondheid op Twitter¹⁹ ervoor gezorgd dat onterecht het beeld is ontstaan dat ibuprofen of de hele groep NSAID's in verband wordt gebracht met een negatief advies bij COVID-19.

Corticosteroiden

Corticosteroiden zijn, afhankelijk van de indicatie, belangrijke geneesmiddelen die alleen na overleg met de behandelaar gewijzigd moeten worden. Bij milde symptomen kunnen corticosteroiden in het algemeen zonder dosiswijziging gebruikt worden. De lage doseringen van inhalatiecorticosteroiden bijvoorbeeld hebben weinig invloed op het immuunsysteem, maar zijn wel zeer belangrijk voor de behandeling van astma. Onderdrukking van het immuunsysteem door corticosteroiden vindt vooral plaats bij hogere doseringen. Bij patiënten met COVID-19 die corticosteroiden gebruiken, moet per patiënt een goede afweging worden gemaakt. Daarbij geldt dat het direct stoppen van corticosteroiden, die vaak bij ernstige ziektebeelden worden gebruikt, zeer ernstige gevolgen kan hebben voor de patiënt, zoals een bijnierschorsinsufficiëntie.

Corticosteroiden zijn niet in verband gebracht met verhoogde expressie van de ACE2-receptor. Wel worden corticosteroiden in een commentaar besproken als middelen bij de behandeling van COVID-19. Er bestaat echter geen reden om te veronderstellen dat een positief effect valt te verwachten, en dus hebben corticosteroiden hierbij geen indicatie.²⁰ In het commentaar suggereren de auteurs ook dat systemische corticosteroiden misschien beter vermeden zouden kunnen worden bij mensen met COVID-19. Deze suggestie sluit aan bij het feit dat corticosteroiden immunosuppressief werken en in verband zijn gebracht met een grotere kans op (luchtweg)infecties, bijvoorbeeld bij mensen met COPD.²¹ De associatie corticosteroiden en infecties wordt breder getrokken, en er wordt onterecht geacht dat het staken van corticosteroiden verstandig zou zijn om de kans op (schade bij) COVID-19 te verkleinen. Corticosteroiden zijn wel geïndiceerd bij bijvoorbeeld de behandeling van astma, immunosuppressie na transplantatie of ter bevordering van foetale longrijping indien een zwangere vrouw verdacht wordt van een dreigende vroegtijdige bevalling, ook als zij een COVID-19 infectie heeft.²²

Figuur 2. Relatie RAAS en ACE2



ACE2 is betrokken bij de omzetting van angiotensine 1 naar angiotensine 1-9 en angiotensine 2 naar angiotensine 1-7. Angiotensine 1-7 heeft via de MAS-receptor een bloeddrukverlagend en inflammatie-inhiberend effect. Het coronavirus kan via ACE2 de lichaamscel binnendringen en deze aanzetten tot replicatie van SARS-CoV-2 partikels.
 ACE: Angiotensin-converting enzyme
 Ang: Angiotensine
 AT1-receptor: Angiotensine II-receptortype 1
 MAS-receptor: Angiotensine (1-7)-receptor
 RAAS: Renine-Angiotensine-Aldosteron-Systeem

Achtergrondinformatie

ACE2 in het lichaam

Het Renine Angiotensine Aldosteron Systeem (RAAS) is grotendeels verantwoordelijk voor de regulatie van de bloeddruk. De fysiologische processen verlopen via angiotensine II, waaronder regulatie van de bloeddruk door vasoconstrictie, activatie van de sympathicus (via de AT1-receptor) en afgifte van het mineraalcorticoid aldosteron. Daarnaast leidt activatie van RAAS tot inductie van inflammatie. ACE zet hierbij angiotensine I om in actief angiotensine II. ACE2 heeft hier een tegengestelde rol aan ACE. Het carboxypeptidase ACE2 zet angiotensine I om in angiotensine (1-9), en angiotensine II om in angiotensine (1-7). Via de MAS-receptor werken angiotensine (1-9) en (1-7) tegenovergesteld aan angiotensine II en zou dit leiden tot verlagen van de bloeddruk en remmen van inflammatie.

Literatuurreferenties

- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. *Lancet Respir Med.* 2020;S2213-2600(20)30116-8. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2002032. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor [published online ahead of print, 2020 Mar 4]. *Cell.* 2020;S0092-8674(20)30229-4. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. *Front Med.* 2020;10.1007/s11684-020-0754-0. doi:10.1007/s11684-020-0754-0
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):e00127-20. Published 2020 Mar 17. doi:10.1128/JVI.00127-20
- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111(20):2605–2610. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
- Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, et al. Enalapril attenuates downregulation of Angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension.* 2006;48(4):572–578. doi:10.1161/01.HYP.0000237862.94083.45
- Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension.* 2004;43(5):970–976. doi:10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a
- Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci (Lond).* 2012;123(11):649–658.
- Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J.* 2005;26(4):369–374. doi:10.1093/eurheartj/ehi114
- Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198144. Published 2018 Jun 13.
- Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace.* 2017;19(8):1280–1287. doi:10.1093/europace/euw246
- Ali RM, Al-Shorbagy MY, Helmy MW, El-Abhar HS. Role of Wnt4/β-catenin, Ang II/TGFβ, ACE2, NF-κB, and IL-18 in attenuating renal ischemia/reperfusion-induced injury in rats treated with Vit D and pioglitazone. *Eur J Pharmacol.* 2018;831:68–76. doi:10.1016/j.ejphar.2018.04.032
- Zhang W, Xu YZ, Liu B, et al. Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:603409. Published 2014 Jan 14. doi:10.1155/2014/603409
- Zhang W, Li C, Liu B, et al. Pioglitazone upregulates hepatic angiotensin converting enzyme 2 expression in rats with steatohepatitis. *Ann Hepatol.* 2013;12(6):892–900.
- EMA. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. 18 March 2020. EMA/136850/2020. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19_en.pdf Geraadpleegd op 21 maart 2020.
- Qiao W, Wang C, Chen B, et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology.* 2015;131(2):97–106. doi:10.1159/000375362
- Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ.* 2020;368:m1086. Published 2020 Mar 17. doi:10.1136/bmj.m1086
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473–475. doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2
- Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009;169(3):219–229. doi:10.1001/archinternmed.2008.550
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Corona virus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Via: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/covid-19-virus-infection-and-pregnancy/>. Geraadpleegd op 28 maart 2020.

LYMFKLIERKANKER DOOR BORSTPROTHESEN?

21 april 2020

Peter H.Th.J. Slee

Borstimplantaten-geassocieerd grootcellig anaplastisch lymfoom (BIA-ALCL) is op dit moment de enige complicatie van borstprothesen waarbij een causaal verband waarschijnlijk is. Voor borstprothesen met een grove texturering is het risico op BIA-ALCL ongeveer 1 op de 3.000. Voor andere langetermijncomplicaties ontbreekt bewijs, maar ontbreekt ook bewijs voor afwezigheid. Wereldwijde registratie van gegevens van medische hulpmiddelen, waartoe International Consortium of Investigative Journalists een duidelijke aanzet gegeven heeft, geeft meer mogelijkheden voor onderzoek naar complicaties. De wetgeving rond de markttoelating van medische hulpmiddelen zou vanaf mei 2020 binnen de EU worden aangepast. Onder meer de eisen aan de klinische bewijslast, met name de post-marketing surveillance, zijn aangescherpt. De invoering van deze aanpassing is inmiddels met een jaar uitgesteld vanwege de coronacrisis.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Breast Implant Associated – Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) is zeldzaam, maar op grond van de Bradford-Hill-criteria is het aannemelijk, dat er een causaal verband is tussen borstprothesen (met grof getextureerd oppervlak) en dit specifieke lymfoom.**
- **De registratie van bijwerkingen of complicaties van medische hulpmiddelen (waaronder borstprothesen) is tot op heden onvoldoende gebleken, één van de oorzaken van het ontbreken van voldoende onderzoek van goede kwaliteit.**

Borstimplantaten-geassocieerde lymfklierkanker

Grootcellig anaplastisch lymfoom (ALCL) is één van de minst gebruikelijke lymfomen binnen de hematologie. In 1997 werd voor het eerst het bestaan van dit type lymfoom in aanwezigheid van borstprothesen beschreven en een verband gesuggereerd (borstimplantaten geassocieerd ALCL: BIA-ALCL).¹ Langzaam nam het aantal case reports en kleinere patiëntenseries toe. In de loop van de tijd werd een associatie met de mate van texturering (ruwheid van het oppervlak) van borstimplantaten duidelijk.

Sinds de zestiger jaren worden borstimplantaten op steeds ruimere schaal bij patiënten geplaatst.² Geschat wordt dat nu meer dan 35 miljoen vrouwen borstprothesen dragen.³ Wereldwijd werden in 2017 ruim 1,5 miljoen ingrepen verricht waarbij borstprothesen werden geplaatst.⁴

Risico op BIA-ALCL bij borstprothesen

Het risico op BIA-ALCL werd aanvankelijk geschat op 1 per miljoen. Inmiddels is deze schatting 1 op 2.832 prothesedraagsters voor borstprothesen met een ruwe

texturering. De toename is te verklaren doordat deze schatting nu wordt toegespitst op dit specifieke type prothesen. Ook wordt BIA-ALCL beter herkend door een toegenomen bewustzijn over het verband met borstprothesen.³

Er zijn belangrijke beperkingen bij het schatten van het risico op BIA-ALCL. Het aantal mensen met borstprothesen is per land of wereldwijd niet precies bekend en hetzelfde geldt ook voor het exacte aantal gevallen van BIA-ALCL. Oorzaken hiervoor zijn slechte registratie, onderrapportage, gebrek aan bekendheid, cosmetisch toerisme en angst voor claims.

Onderzoek in Nederland

In 2006 verscheen een eerste Nederlands patiëntcontrole-onderzoek waarin een associatie tussen het ontstaan van BIA-ALCL en borstprothesen werd vastgesteld.⁵ In een periode van 12 jaar (1994 tot 2006) werd bij 389 vrouwen de diagnose primair non-Hodgkin-lymfoom van de borst gesteld. Elf van deze vrouwen hadden een grootcellig anaplastisch lymfoom (ALCL) en vijf van deze vrouwen met dit type lymfoom hadden een borstprothese. De auteurs berekenden een odds ratio van 18,2 (95%BI 2,1 tot 1.456,8) voor het ontstaan van dit type lymfoom bij patiënten met een borstprothese ten opzichte van patiënten zonder borstprothese.

Nederlandse cijfers

In 2018 werden de Nederlandse gegevens van 1989 tot 2016 gepubliceerd.⁶ De Nederlandse situatie is vrij uniek: in het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) zijn vanaf 1989 alle PA-diagnoses, dus ook die van lymfomen, geregistreerd. Dit maakte het mogelijk de associatie te onderzoeken.

Tussen 1990 en 2016 waren er 189 vrouwelijke patiënten met een primair non-Hodgkin-lymfoom van de borst. Hiervan hadden 43 vrouwen een grootcellig anaplastisch lymfoom (ALCL). 32 van deze 43 vrouwen hadden borstprothesen, 11 van de 43 hadden geen prothesen. Dit resulteerde in een odds ratio van 421,8 (95%BI 52,6 tot 3.385,2). Deze patiënten kregen een BIA-ALCL na een mediaan interval van 13 jaar (1 tot 39 jaar) na plaatsing van de prothesen. Van de 28 patiënten, van wie het type prothese bekend was, hadden 23 (82%) een prothese met een ruwe textuur en vijf hadden prothesen met microtextuur. In deze serie kwamen geen prothesen met een glad oppervlak voor. Het marktaandeel van de prothesen met een ruwe textuur was 45%.

De geschatte prevalentie van borstprothesen bij 20- tot 70-jarige vrouwen in Nederland was 3,3%. De prevalentie nam toe met de leeftijd. Het cumulatieve algemene risico op een ALCL in de borst was op 75-jarige leeftijd 0,35 per miljoen vrouwen. Onder vrouwen met één borstprothese was het cumulatieve algemene risico 82 per miljoen op 70-jarige leeftijd. Daaruit kan berekend worden dat per 6.920 vrouwen tot 75 jaar met een borstprothese een dergelijk lymfoom ontstaat.⁷ De auteurs baseerden de prevalentie van borstprothesen op X-thoraxbevindingen bij 3.000 vrouwen in twee verschillende regio's in een jaar, op gegevens over de regionale variatie van de prevalentie van borstprothesen bij het Nationale Borstkanker

screeningsprogramma en de verkoopcijfers over de periode 2010 tot 2015.⁷ Dit waren de enige cijfers die in Nederland over de verkoop van borstprothesen beschikbaar waren.

Post-marketing onderzoek

In 2011 waren er volgens een schatting van de 'Food and Drug Administration' (FDA) 100 tot 250 gevallen van BIA-ALCL. De FDA concludeerde dat uit onderzoek blijkt dat het absolute risico op BIA-ALCL bij borstprothesen weliswaar zeer laag is, maar toch verhoogd ten opzichte van vrouwen zonder borstprothesen.⁸

Inmiddels zijn er verschillende onderzoeken gepubliceerd naar de associatie tussen borstprothesen en BIA-ALCL. Een samenvatting van deze onderzoeken staat in tabel 1.

Australië en Nieuw-Zeeland

Uit deze landen zijn nauwkeurige gegevens bekend, waarover in 2017 voor het eerst werd gerapporteerd.¹⁰ Recent rapporteerde deze groep een update. Tussen 2007 en 2018 werd dit lymfoom in combinatie met verschillende typen borstprothesen bij 81 patiënten vastgesteld.¹¹ De gemiddelde leeftijd ten tijde van het lymfoom was 48 jaar. De gemiddelde blootstellingstijd aan prothesen was 7,6 jaar. Prothesen met een ruwere texturering hadden een hoger risico op dit type lymfoom. 16 patiënten waren aan meer dan een prothese blootgesteld voor zich een lymfoom ontwikkelde. In totaal waren in deze groep 45 prothesen geïmplant. 65 patiënten hadden slechts eenmalig prothesen gekregen.

Op basis van de verkoopcijfers van 1999 tot 2015, aangeleverd door de industrie, werd het prothese-specifieke risico berekend. Voor micropolyurethaan gecoate prothesen (zeer ruwe texturering)(graad 4) was dat 1 op 2.832 (95%BI 1.582 tot 5.673) prothesedragers, voor prothesen met een ruwe texturering was dit (Biocell, Allergan)(graad 3) 1 op 3.345 (95%BI 2.475 tot 4.642), en voor minder ruw getextureerde borstprothesen (Siltex, Mentor)(graad2), was dat 1 op 86.029 (95%BI 15.440 tot 1.301.759).¹¹

Wereldwijd

In een Amerikaans onderzoek werd een risico op BIA-ALCL gevonden van 1 op de 30.000 voor alle prothesetypen.⁹ Dit is duidelijk lager dan de eerdere cijfers, maar ook minder betrouwbaar. De gegevens van de Amerikaanse FDA zijn én uit de Verenigde Staten (VS) én uit de rest van de wereld.⁹ Inmiddels zijn vele series patiënten beoordeeld en zijn gegevens gerapporteerd uit Frankrijk¹³, Italië¹⁴, Nederland, Engeland¹⁵, Australië en de VS.

Het is opvallend, dat weinig casussen met BIA-ALCL vanuit Latijns-Amerika (namelijk 7) zijn gerapporteerd.¹⁶ Ook bij vrouwen van Aziatische en Afrikaanse afkomst is het voorkomen zeer zeldzaam.¹⁷ Verschillende oorzaken zijn mogelijk: onvoldoende bekendheid met de ziekte, inadequate rapportage, verschillen in etniciteit en genetische predispositie.

Is de associatie borstprothesen en BIA-ALCL causaal?

De Bradford-Hill-criteria, toegepast op resultaten uit onderzoek naar de associatie tussen borstprothesen en lymfoom (tabel 1), onderbouwen de aanname dat BIA-ALCL wordt veroorzaakt door specifieke borstprothesen.¹⁸ De uit negen punten bestaande criteria worden gebruikt om te onderzoeken of aspecten van een associatie aanwijzingen geven voor een causaliteit.¹⁹

Punt 1: Sterkte van het verband

In verschillende onderzoeken is een verband gelegd tussen borstprothesen en BIA-ALCL. Aanvankelijk gold dit voor alle typen prothesen, maar later werd dit toegespitst op de ruw getextureerde en nog later op subgroepen binnen de groep van deze borstprothesen (tabel 1). Wanneer de resultaten worden beperkt tot die gevallen waarbij de chirurgische voorgeschiedenis volledig bekend is, blijkt geen enkele casus met BIA-ALCL voor te komen bij een gladde prothese.⁹ Punt 1 van de Bradford-Hill-criteria stelt dat hoe sterker de associatie is, hoe groter de kans op causaliteit. Een ruwe schatting op basis van

Tabel 1. Samenvatting van onderzoek naar associatie borstprothesen en BIA-ALCL.

Auteurs en publicatiejaar	Periode	Met prothese/ zonder	Gemiddelde leeftijd (jaar)	Blootstelling prothese (jaar)	Soorten prothesen	BIA-ALCL per aantal prothesen	Odds ratio BIA-ALCL met/ zonder prothese
de Jong et al. 2008 ⁵	1990 - 2006	5/6	40 (24-68)	1, 3, 4, 13 en 23	niet vermeld	niet gegeven	18,2
de Boer et al. 2018 ⁶	1990 - 2016	32/11	56 (29-73)	13 (1-39)	28/32 soort bekend; 23 = 82% macro-getextureerd	1: 6.920 over alle soorten prothesen	421,8
Doren et al. 2017 ⁹	1996 - 2015	100	53,2 ± 12,3	10,7 ± 4,6	alleen getextureerd, geen gladde	1: 30.000	67,6
Anna Loch et al. 2017 ¹⁰ ; Magnusson et al. 2019 ¹¹	2007 - 2018	81	48 (22,4 - 78,5)	7,58 (0,5 - 25)	65/81 slechts één prothese; 16/81 patiënten 45 prothesen	zeer ruw: 1 : 2.832; ruw: 1 : 3.345; minder ruw: 1 : 86.029	
FDA per 06/07/2019; VS + global ¹²	tot half 2019	573	53 (27-90)	8 (0-34)	411/573 bekend; 385/411 = 94% getextureerd	mogelijk onderrapportage, dubbelrapportage, totaal aantal patiënten met prothesen onbekend	

epidemiologische gegevens en verkoopcijfers in de VS, Nederland en Australië van het risico op BIA-ALCL ligt tussen 1 op de 1.000 en 1 op de 30.000 prothesedraagsters bij getextureerde prothesen.

Punt 2: Consistentie

Wanneer een observatie herhaaldelijk wordt gezien bij verschillende populaties en onder verschillende omstandigheden, is dit een aanwijzing voor een causaal verband. In verschillende landen en leeftijdsgroepen komen BIA-ALCL's voor en met name bij de hoogste graad van texturering. Wel valt op, dat tot nu toe weinig gevallen zijn gerapporteerd vanuit Zuid-Amerika, Azië en Afrika.

Punt 3: Specificiteit

Dit type lymfoom komt ook voor bij vrouwen zonder borstprothese, maar dat is zeer zeldzaam. Het lijkt er dus op dat ALCL vooral voorkomt bij vrouwen met borstprothesen. In de VS is in één onderzoek een odds ratio gevonden van 67,6 bij getextureerde borstprothesen. Deze odds ratio is gebaseerd op een geschatte incidentie van niet-borstprothese geassocieerde ALCL van de borst van 3 op de 100 miljoen. De incidentie van BIA-ALCL is 2 op de 1 miljoen persoonsjaren.⁹ In Nederland werd in een onderzoek voor alle typen prothesen een odds ratio gevonden van 18,2 (95%BI 2, tot -156,8).⁵ In een later onderzoek werd een nog grotere odds ratio gevonden, namelijk 421,8 (95%BI 52,6 tot 3.385,2).⁶

Punt 4: Relatie in de tijd

Als een BIA-ALCL optreedt, is dat in het algemeen 8-10 jaar na het plaatsen van een prothese (tabel 1). Het gevolg vindt dus plaats na de oorzaak, een voorwaarde voor een causaal verband. Wanneer een patiënt meerdere prothesen heeft gehad (in het Australische onderzoek $16/81 = 20\%$) is het moeilijker het nauwkeurige interval aan te geven.

Punt 5: Dosisresponsrelatie

Naarmate de texturering en het oppervlak van de prothesen toenamen, nam het aantal BIA-ALCL's toe. Dit is met name duidelijk in het Australische onderzoek.¹¹

Punt 6 en 7: Plausibiliteit en coherentie

Causaliteit is aannemelijker als er een biologische verklaring is voor een effect, en als deze verklaring in lijn ligt met de algemene kennis over het onderwerp. BIA-ALCL ontstaat waarschijnlijk door een chronische ontsteking in de borst waardoor het immuunsysteem, en daarmee de T-lymfocyten, wordt gestimuleerd. Mogelijke triggers hiervoor zijn siliconenpartikels of antigene prikkels van bacteriën groeiend in een biofilm op borstprothesen. Het ontstaan van deze biofilm is aangetoond bij borstprothesen. Aangetoond is ook dat siliconen kunnen migreren uit de prothese naar buiten. Er zijn zelfs door het hele lichaam siliconenpartikels gevonden.²⁰ Aangenomen wordt, dat ruwe en grote oppervlakten meer gelegenheid bieden voor bacteriën zich te nestelen dan gladde oppervlakten. Chronische stimulering van de antilichamen over een langere periode kan leiden tot een transformatie van T-lymfocyten en ontwikkeling van

BIA-ALCL. Er zijn daarbij ook aanwijzingen voor een genetische predispositie.²¹

Punt 8: Experimenteel bewijs

Uit onderzoek blijkt dat de getextureerde prothesen met grotere oppervlakten een grotere mate van bacteriële verontreiniging en lymfocytenactivering hebben. Tussen de bacterielast en het aantal geactiveerde lymfocyten bestaat een lineaire relatie.²² Dit maakt een causale relatie tussen borstprothesen en BIA-ALCL aannemelijker.

Punt 9: Analogie

Er zijn meerdere vergelijkbare cases beschreven van ALCL bij andere implantaten, zoals bij dentale implantaten²³, een metalen plaat bij een tibiafractuur²⁴, en bij getextureerde gluteale prothesen^{25,26}.

Gevolgen voor de praktijk

Bepaalde typen borstprothesen van de markt

Op basis van de zogenoemde 'Implant files' (zie Achtergrondinformatie) adviseerden de Franse gezondheidsautoriteiten eind november 2018 als eerste om de getextureerde borstprothesen te vervangen door gladde vanwege het risico op BIA-ALCL.^{27,28} De implant files zijn gepubliceerd door het 'International Consortium of Investigative Journalists' (ICIJ) en bevatten gegevens over de schade die door medische implantaten wordt veroorzaakt²⁹. Naar aanleiding van het advies van de Franse gezondheidsautoriteiten haalde de fabrikant dit type in Frankrijk en uiteindelijk wereldwijd van de markt. De FDA vroeg in juli 2019 als laatste de fabrikant de zeer ruw getextureerde borstprothesen uit de handel te nemen. Als reden gaven zij dat van de 573 gevallen met BIA/ALCL 481 een zeer ruw getextureerde prothese betrof. Van de 33 sterfgevallen van BIA-ALCL was bij 13 het type prothese bekend en daarvan hadden 12 een zeer ruw getextureerde prothese. In de VS is het marktaandeel van ruwe borstprothesen nu 10%, in Europa en de rest van de wereld is dat meer dan 80%.³⁰

Mede op grond van de gerezen problemen rondom de borstimplantaten is inmiddels de wetgeving rondom medische hulpmiddelen aangepast. De strengere eisen die met deze zogenoemde 'Medical Devices Regulation' worden doorgevoerd zullen binnenkort uitgebreid worden besproken in een Ge-Bu-artikel. Met name de eisen aan de klinische bewijslast, zoals de postmarketing surveillance, zijn aangescherpt.

Informatie voor patiënten

Inmiddels heeft in de VS de FDA strikte eisen gesteld aan de informatie die met patiënten die een prothese overwegen, besproken moet worden. Dit betreft onder andere een gestandaardiseerde checklist als onderdeel van het proces voor geïnformeerde toestemming. De actuele risicocijfers voor BIA-ALCL, overall en voor specifieke prothesen, gebaseerd op literatuur, registers en rapportages, vormen een onderdeel van deze patiënteninformatie.³¹ In Nederland gebruiken plastisch chirurgen een vergelijkbare patiënteninformatie.³²

Geen informatie over andere effecten

Vanaf de late jaren zeventig wordt over de veiligheid van borstprothesen gediscussieerd, en met name over het risico op systemische aandoeningen, zoals auto-immuunziekten en kanker. De veiligheid van borstprothesen is tot nu toe niet adequaat onderzocht.^{33,34,35,36} Ook zijn er van de verschillende typen prothesen geen betrouwbare gegevens over frequentie en aard van lokale complicaties, zoals lekken, scheuren en kapselvorming. Over de klinische effectiviteit van de verschillende typen borstprothesen, zoals slagingspercentage bij een eerste plaatsing, levensduur en revisiepercentage, is eveneens weinig bekend.

PIP-schandaal

Tussen 1990 en 2006 werden borstprothesen van de Franse fabrikant PIP gebruikt, gevuld met niet voor medische toepassingen bedoelde, industriële siliconengel. De indruk bestond dat deze prothesen vaker dan andere moderne siliconenborstprothesen scheurden en lekten met onder meer irritatie en ontsteking als gevolg. Deze borstprothesen werden zowel in de cosmetische als in de reconstructieve chirurgie toegepast en werden ook door gerenommeerde klinieken gebruikt. Het schandaal legde de fundamentele zwakheden van het Europese systeem van markttoezicht bloot.³⁷

Tijdelijke stop op plaatsing siliconengelprothesen

Het ontbreken van nauwkeurige cijfers over de veiligheid en effectiviteit resulteerde tussen 1992 en 2006 in een tijdelijk verbod op de cosmetische toepassing van siliconengelprothesen door de FDA (zie Achtergrondinformatie). Op basis van de beschikbare gegevens liet de FDA in 2006 borstprothesen weer op de markt toe, zij stelden echter de eis dat grotere postmarketingonderzoeken zouden worden uitgevoerd. Deze onderzoeken moesten ongeveer 100.000 patiënten insluiten en een follow-up hebben van ten minste 10 jaar.³⁸

Onderzoek naar langetermijneffecten

Vanaf 1999 concluderen verschillende auteurs, dat er geen associatie is tussen borstprothesen en systemische aandoeningen.

In geen enkele conclusie wordt BIA-ALCL genoemd (tabel 2). Vanwege het ontbreken van voldoende gegevens kunnen chirurgen vrouwen geen betrouwbare informatie geven over de langetermijncomplicaties van de verschillende borstprothesen.

Review van Bondurant et al³⁹

In 1999 verscheen een samenvatting van alle literatuur (1.078 artikelen) met de conclusie dat bewijs ontbrak dat systemische aandoeningen vaker voorkwamen bij vrouwen met borstprothesen.³⁹ Bij deze conclusie maakten de auteurs echter forse kanttekeningen. Zij wezen op het ontbreken van representatieve steekproeven van de juiste populatie, ontbreken van informatie over de kenmerken van de prothesen en ontbreken van nauwkeurige en betrouwbare opsporing van complicaties (tabel 2). De conclusie van de auteurs was dat afwezigheid van bewijs voor complicaties, nog geen bewijs is voor afwezigheid.³⁹

Veel aanpassingen zonder voorafgaand onderzoek

Het viel de auteurs van de review op dat siliconenborstprothesen na de introductie in 1962 op vele fronten waren aangepast, bijvoorbeeld van de texturering van het kapsel en de vulling van de prothesen. Voor zover de auteurs konden nagaan waren deze aanpassingen, die zeer verschillende effecten zouden kunnen hebben, ingevoerd met weinig tot geen voorafgaand onderzoek naar biologische of klinische effecten.³⁹

Meta-analyse van Balk et al⁴⁰

In 2016 verscheen een meta-analyse van meer dan 5.000 artikelen over onderzoeken naar siliconengelbevattende borstprothesen.⁴⁰ De auteurs gaven aan dat geen conclusie was te trekken over een associatie tussen borstprothesen en gezondheidsuitkomsten op lange termijn vanwege het ontbreken van voldoende grote onderzoeken.

Cochrane-review uit 2016⁴¹

In diezelfde periode verscheen een Cochrane-review van vijf gerandomiseerde onderzoeken, het totale aantal tot dan toe.⁴¹ In deze onderzoeken waren in totaal 202 patiënten ingesloten. Dit kleine aantal staat in schril

Tabel 2. Uitgebreidere studies of samenvattingen van studies naar langetermijneffecten van borstprothesen.

Auteurs	Publicatiejaar	Type prothese	Type onderzoek	BIA-ALCL	Kwaliteit onderzoek
Bondurant et al. ³⁹	1999	siliconen borstprothesen met siliconengel of zoutoplossing	veiligheid implantaten	niet genoemd	review, lage kwaliteit van de ingesloten studies
Balk et al. ⁴⁰	2016	siliconen borstprothesen met siliconengel	langetermijneffecten op de gezondheid	terloops genoemd, maar geen casus	review, lage kwaliteit van de ingesloten studies
Rocco et al. ⁴¹	2016	verschillende typen siliconenborstprothesen	gerandomiseerd	te korte follow-up	zeer lage kwaliteit
Coroneos et al. ⁴²	2019	siliconen borstprothesen met siliconengel of zoutoplossing	post-marketing	te korte follow-up, onjuiste gegevens	lage kwaliteit

contrast met de miljoenen patiënten die een borstprothese kregen. De auteurs concluderen dat de vijf onderzoeken zeer laag van kwaliteit waren door de methodologische beperkingen. Hieruit kon geen definitieve conclusie worden getrokken.

Het door de FDA geëiste onderzoek (Coroneos et al)⁴²

In 2019 werd het resultaat van het vereiste postmarketing-onderzoek beschreven. Deze studies startten in 2007 en bijna 100.000 patiënten werden geïncludeerd. Er waren twee cohorten, elk met een verschillend type prothese, die zeer matig werden gevolgd: van cohort I werd 60,5% gedurende 2 jaar gevolgd, van cohort II werd 24% gedurende 2 jaar gevolgd en slechts 20% gedurende 7 jaar. Over het ontstaan van zeldzame complicaties konden geen conclusies worden getrokken.^{42,43}

Achtergrondinformatie

Toepassing van borstimplantaten

Borstprothesen kunnen worden geïmplantéerd onder de huid direct voor de borstspier, onder de fascia van de borstspier of achter de borstspier direct op de ribben. Siliconenborstprothesen hebben de aanwezigheid van siliconen in hun kapsel gemeen.

De eerste prothesen op de markt hadden een glad kapsel van siliconen. Halverwege de jaren '70 werden coatings van micropolyurethaan gebruikt, in de veronderstelling dat hierdoor minder kapselvorming zou optreden. Prothesen zijn tegenwoordig gevuld met zoutoplossing of siliconengel. Getextureerde prothesen werden ingevoerd aan het einde van de jaren '80. De mate van texturering kan per type verschillen. Daarnaast kunnen prothesen nog variëren in grootte.

Lokale complicaties en het ontstaan van BIA-ALCL

BIA-ALCL is een zeldzame vorm van lymfklierkanker. Vaak ontstaat het langere tijd na het plaatsen van het borstimplantaat. Dit verschilt van enkele maanden tot vele jaren na de implantatie. Na verloop van tijd kunnen veranderingen rond de prothese optreden. Voorbeelden hier van zijn een seroom, een massa of verharding grenzend aan de prothese. Patiënten kunnen klagen over pijn, zwelling, asymmetrie of een palpabele massa in de aangedane borst. Deze vorm van gelokaliseerde ziekte is meestal goed te genezen met een operatie, waarbij prothese en het kapsel, dat eromheen is ontstaan, worden verwijderd. Dit komt het vaakst voor. Soms is BIA-ALCL progressief, hetgeen uitgebreidere behandeling vereist en kan leiden tot overlijden.

De Implant files van het ICIJ

Meer dan 250 journalisten in 36 landen verenigd in het 'International Consortium of Investigative Journalist' (ICIJ) hebben bij diverse overheidsorganen documenten opgevraagd met een beroep op openbaarheid van bestuur. Via dit mondiale onderzoek wordt de schade gevolgd, veroorzaakt

door medische hulpmiddelen, die vaak inadequaat of helemaal niet zijn getest. Problemen rondom hulpmiddelen, en in het bijzonder over implantaten worden gepubliceerd op hun website (www.icij.org/investigations/implant-files/).²⁹ Op deze website staan onder meer door journalisten opgespoorde 'recalls and safety alerts' van medische hulpmiddelen. Een recall klasse I houdt in, dat er een redelijke kans is, dat het gebruik van een bepaald medisch hulpmiddel ernstige gevolgen voor de gezondheid heeft of zelfs de dood kan veroorzaken; bij klasse II leidt het gebruik mogelijk tot schade aan de gezondheid. En bij klasse III is de kans klein. En 'safety alerts' geven belangrijke informatie en aanbevelingen over producten.

Hoe worden borstprothesen (inter) nationaal geregistreerd?

Versil tussen opt-out en opt-in systemen

In een register worden patiëntgegevens opgenomen, gekoppeld aan het nummer en type borstprothese. In het algemeen zijn er twee soorten registers: een opt-out systeem, waarbij alle patiënten met een implantaat worden geregistreerd, tenzij de patiënt hiertegen bezwaar maakt. Dergelijke registers bereiken meestal een dekking van minimaal 95%. Dit in tegenstelling tot een opt-in systeem, ook wel 'passive surveillance system' genoemd. Professionals, industrie of patiënten zetten de gegevens vrijwillig in het register. Dit heeft zijn beperkingen, zoals incomplete, inaccurate, niet-geverifieerde of bevooroordeelde gegevens.⁴⁴ Een dergelijke registratie is nooit compleet, en zeker in geval van een weinig voorkomend probleem zoals BIA-ALCL, is een goede registratie essentieel.

Nederlandse registratie via opt-out

April 2015 zijn de Nederlandse plastisch chirurgen, na genoeg de enige specialisten die borstprothesen plaatsen, na een eerdere mislukking met een opt-in registratie een opt-out registratie voor borstprothesen begonnen.⁴⁵ Maar met deze 'Dutch Breast Implant Registry' (DBIR) zijn er op dit moment nog geen longitudinale, langdurige betrouwbare epidemiologische gegevens beschikbaar over belangrijke zaken rond borstprothesen. Hiervoor is langdurige registratie essentieel.⁴⁶ Ook in Australië is rond dezelfde tijd een dergelijk opt-out systeem gestart.⁴⁷ Orthopeden en cardiologen hebben al langer een opt-out register, respectievelijk de Landelijke Registratie Orthopedische Implantaten (LROI) (sinds 2007) en de Nederlandse Hart Registratie (NHR), eerder 'National Cardiovascular Gegevens Registry' geheten (sinds 2013).

Registratie essentieel voor traceerbaarheid

Registratie is ook voor de traceerbaarheid van medische hulpmiddelen van belang. Als bijvoorbeeld blijkt dat een bepaald type implantaat niet veilig is, kan gemakkelijk achterhaald worden welke patiënten dat type prothese hebben. Het ontbreken van een complete registratie bleek pijnlijk duidelijk in 2010 rond het zogenaamde PIP-schandaal: wereldwijd waren 400.000 PIP-borstprothesen geplaatst

Tabel 3. Overzicht van typen prothesen in Nederland.

In de tabel zijn prothesen opgenomen die op de markt beschikbaar zijn of in het verleden beschikbaar zijn geweest

Fabrikanten	Merk en type	Bijzonderheden
Allergan	Natrelle®: gladde prothesen met zoutoplossing of met siliconengel gevuld	grof-getextureerde prothesen (Allergan® Biocell) van de markt sinds begin 2019
Establishment Labs SA	Motiva®: gladde prothesen	sinds kort op de markt: zogenaamde nanotechnologie, eigenlijk een gladde prothese
GC Anaesthetics	– Eurosilicone®: Round Collection™ Smooth (rond, glad) en The Matrix™ (anatomisch, microtexturering) – Nagor®: Impleo™ (glad of microtexturering) en CoGEL™ (midtexturering)	grof-getextureerde prothesen van de markt sinds begin 2019
Mentor	MENTOR® SILTEX®	microtextuur, deze prothese gebruikt de negatieve imprint van polyurethaan als textuur
Laboratoire Arion SAS	Monobloc® prothesen: met methylcellulose gevuld	grof-getextureerde prothesen van de markt sinds begin 2019
Polytech Health & Aesthetics GmbH	POLYsmooth™ (glad oppervlak), MESMO® sensitive (iets fijnere texturering), Polyxt® (standaardtexturering), Microthane® (micropolyurethaan) en B-lite® (lichtgewicht)	enige fabrikant, die vele soorten prothesen maakt van glad tot getextureerd
Groupe Sebbin SAS	Sebbin prothesen: rond en anatomisch	grof-getextureerde prothesen van de markt sinds begin 2019; nauwelijks actief in Nederland
Pérouse Plastique SAS		niet meer op de markt na een recall
Silimed	polyurethaan gecoate en getextureerde prothesen	niet meer op de markt

(bij ongeveer 3.000 vrouwen in Nederland), maar de dragers van dit type borstprothese waren vaak niet bekend.^{48,49,50} In het door de overheid opgetuigde Landelijk Implantaten Register (LIR) worden borstimplantaten verplicht geregistreerd, maar dit register is alleen voor de traceerbaarheid van belang. Klinische gegevens ontbreken.

Tijdelijke stop op cosmetische toepassing

In 1991 heeft de FDA fabrikanten verzocht gegevens over de veiligheid van borstprothesen aan te leveren. Omdat adequate klinische gegevens ontbraken gaf de FDA geen goedkeuring meer voor levering. Alleen met 'compassionate use' en in studieverband konden bepaalde prothesen worden geplaatst. Dit gold onder meer voor patiënten die na een amputatie in aanmerking kwamen voor een reconstructie of patiënten met lekkende prothesen. Er werden verschillende onderzoeken gestart, maar patiënten meldden later dat zij weliswaar werden aangemoedigd om deel te nemen, maar dat zij ook de mogelijkheid kregen deelname aan het onderzoek te stoppen wanneer de prothesen eenmaal waren geplaatst. Hierdoor was het percentage patiënten in follow-up na 3 jaar 18-27%, hetgeen slechts inadequate gegevens opleverde. In 2002 vertelden oud-medewerkers uit de industrie zelfs, dat zij opdracht hadden gekregen documenten met betrekking tot het (hoge) scheurpercentage van bepaalde prothesen te vernietigen. Ook gaf één van hen aan, dat prothesen met vlooien besmet waren.^{51,52}

Welke typen prothesen zijn in Nederland beschikbaar?

In tabel 3 staan de borstprothesen die in Nederland beschikbaar zijn en prothesen die recent uit de handel zijn genomen. Er wordt naar gestreefd de mate van texturering op standaardwijze te beschrijven, maar in de tabel is dit niet toegepast.⁵³

Literatuurreferenties

1. Keech JA Jr, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100(2):554–555. doi:10.1097/00006534-199708000-00065
2. Cronin TD, Gerow FJ. Augmentation mammoplasty: a new "natural feel" prosthesis. In: *Transactions of the third international congress of plastic surgery.* Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 1964: 41-9.
3. Collett DJ, Rakhorst H, Lennox P, Magnusson M, Cooter R, Deva AK. Current Risk Estimate of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Textured Breast Implants. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma):30S–40S. doi:10.1097/PRS.0000000000005567
4. ISAPS International Survey on aesthetic/cosmetic Procedures performed in 2017. Via: https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2019/03/ISAPS_2017_International_Study_Cosmetic_Procedures_NEW.pdf Website geraadpleegd op 12-11-2019.
5. de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA.* 2008;300(17):2030–2035. doi:10.1001/jama.2008.585
6. de Boer M, van Leeuwen FE, Hauptmann M, et al. Breast Implants and the Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma in the Breast. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):335–341. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4510
7. de Boer M, van Middelkoop M, Hauptmann M, et al. Breast Implant Prevalence in the Dutch Female Population Assessed by Chest Radiographs. *Aesthet Surg J.* 2020;40(2):156–164. doi:10.1093/asj/sjz136
8. FDA Update on the Safety of Silicone Gel-Filled Breast Implants June 2011 Center for Devices and Radiological Health U.S. Food and Drug Administration. Via: <https://www.fda.gov/media/80685/download> Website geraadpleegd op 23-10-2019.
9. Doren EL, Miranda RN, Selber JC, et al. U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma.

- Plast Reconstr Surg. 2017;139(5):1042–1050. doi:10.1097/PRS.0000000000003282
10. Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Knight RJW, et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand: High-Surface-Area Textured Implants Are Associated with Increased Risk. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140(4):645–654. doi:10.1097/PRS.0000000000003654
 11. Magnusson M, Beath K, Cooter R, et al. The Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand Confirms the Highest Risk for Grade 4 Surface Breast Implants. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(5):1285–1292. doi:10.1097/PRS.0000000000005500
 12. Medical device reports of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: as of July 6, 2019. Via: <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma> Website geraadpleegd op 23-10-2019.
 13. Laurent C, Delas A, Gaulard P, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol.* 2016;27(2):306–314. doi:10.1093/annonc/mdv575
 14. Campanale A, Boldrini R, Marletta M. 22 Cases of Breast Implant-Associated ALCL: Awareness and Outcome Tracking from the Italian Ministry of Health. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141(1):11e–19e. doi:10.1097/PRS.0000000000003916
 15. Johnson L, O'Donoghue JM, McLean N, et al. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: The UK experience. Recommendations on its management and implications for informed consent. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(8):1393–1401. doi:10.1016/j.ejso.2017.05.004
 16. Ramos-Gallardo G, Cuenca-Pardo J, Cardenas-Camarena L, et al. Is Latin America Ready to Identify Anaplastic Large Cell Lymphoma in Breast Implants Patients? Regional Encounter During the National Plastic Surgery Meeting in Cancun, Mexico. *Aesthetic Plast Surg.* 2018;42(5):1421–1428. doi:10.1007/s00266-018-1148-4
 17. Brody GS, Deapen D, Taylor CR, et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases [published correction appears in *Plast Reconstr Surg.* 2015 Aug;136(2):426]. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(3):695–705. doi:10.1097/PRS.0000000000001033
 18. Bradford Hill 1965. Bradford Hill A. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295–300
 19. Van der Heijden S, Helmerhorst FM, van Vliet IM. Hormonale anticonceptie geen oorzaak van depressie? *Gebu.* 2019;53(5):54–60.
 20. Kappel RM, Boer LL, Dijkman H. (2016). Gel Bleed and Rupture of Silicone Breast Implants Investigated by Light-, Electron Microscopy and Energy Dispersive X-Ray Analysis of Internal Organs and Nervous Tissue. *Clin Med Rev Case Rep* 3:087. Via: <https://clinmedjournals.org/articles/cmrcr/clinical-medical-reviews-and-case-reports-cmrcr-3-087.pdf>
 21. Rastogi P, Riordan E, Moon D, Deva AK. Theories of Etiopathogenesis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma):23S–29S. doi:10.1097/PRS.0000000000005566
 22. Hu H, Johani K, Almatroudi A, et al. Bacterial Biofilm Infection Detected in Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(6):1659–1669. doi:10.1097/PRS.0000000000002010
 23. Yoon HJ, Choe JY, Jeon YK. Mucosal CD30-Positive T-Cell Lymphoproliferative Disorder Arising in the Oral Cavity Following Dental Implants: Report of the First Case. *Int J Surg Pathol.* 2015;23(8):656–661. doi:10.1177/1066896915599059
 24. Palraj B, Paturi A, Stone RG, et al. Soft tissue anaplastic large T-cell lymphoma associated with a metallic orthopedic implant: case report and review of the current literature. *J Foot Ankle Surg.* 2010;49(6):561–564. doi:10.1053/jjfas.2010.08.009
 25. Shauly O, Gould DJ, Siddiqi I, Patel KM, Carey J. The First Reported Case of Gluteal Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). *Aesthet Surg J.* 2019;39(7):NP253–NP258. doi:10.1093/asj/sjz044
 26. Mendes J Jr, Mendes Maykeh VA, Frascino LF, Zacchi FFS. Gluteal Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2019;144(3):610–613. doi:10.1097/PRS.0000000000005910
 27. L'ANSM lance une audition publique sur l'utilisation des implants mammaires - Point d'Information. 2018. Via: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-lance-une-audition-publique-sur-l-utilisation-des-implants-mammaires-Point-d-Information> Website geraadpleegd op 23-10-2019.
 28. The Lancet Oncology. Catching up on medical device safety. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):1. doi:10.1016/S1470-2045(18)30945-8
 29. Implant Files: Health authorities across the globe have failed to protect millions of patients from poorly tested implants, the first-ever global examination of the medical device industry reveals. Via: <https://www.icij.org/investigations/implant-files/> Website geraadpleegd op 23-10-2019.
 30. FDA. Via: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-action-protect-patients-risk-certain-textured-breast-implants-requests-allergan> Website geraadpleegd op 23-10-2019.
 31. Breast Implants - Certain Labeling Recommendations to Improve Patient Communication, Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, DRAFT GUIDANCE; issued 24 October 2019. Via: <https://www.fda.gov/media/131885/download>
 32. NVPC. Chirurgische bijsluiters siliconen borstimplantaten, versie 4, 20 nov 2019 https://www.nvpc.nl/uploads/chirurgische_bijsluiters/10191120DOC-PL-Bijsluiters%20siliconen%20borstimplantaten%20versie%204%202019.pdf
 33. Heneghan C. The saga of Poly Implant Prosthese breast implants. *BMJ.* 2012;344:e306. Published 2012 Jan 11. doi:10.1136/bmj.e306
 34. Majjers MC, de Blok CJ, Niessen FB, et al. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. *Neth J Med.* 2013;71(10):534–540.
 35. Cohen Tervaert JW, Colaris MJ, van der Hulst RR. Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: myth or reality. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(4):348–354. doi:10.1097/BOR.0000000000000391

36. Watad A, Rosenberg V, Tiosano S, et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis. *Int J Epidemiol.* 2018;47(6):1846–1854. doi:10.1093/ije/dyy217
37. Verbruggen P W, van Leeuwen B J. Europese regelgeving inzake medische hulpmiddelen: Het PIP-schandaal, de 'Nieuwe Aanpak' en consumentenbescherming. *Tijdschrift voor consumentenrecht & handelspraktijken.* 2015;(3):111-121. Via: https://pure.uvt.nl/ws/portalfiles/portal/17144431/Verbruggen_Van_Leeuwen_TvCH_2015.pdf
38. Chavkin S. Breast Implant Injuries Kept Hidden As New Health Threats Surface. 2018. Via: <https://www.icij.org/investigations/implant-files/breast-implant-injuries-kept-hidden-as-new-health-threats-surface/> Website geraadpleegd op 23-10-2019.
39. Bondurant S, Ernster V, Herdman R. Safety of Silicone Breast Implants. Institute of Medicine (US) Committee on the Safety of Silicone Breast Implants. Washington (DC): National Academies Press (US), 1999. Via: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44792/> Website geraadpleegd op 23-10-2019.
40. Balk EM, Earley A, Avendano EA, Raman G. Long-Term Health Outcomes in Women With Silicone Gel Breast Implants: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2016;164(3):164–175. doi:10.7326/M15-1169
41. Rocco N, Rispoli C, Moja L, et al. Different types of implants for reconstructive breast surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD010895. Published 2016 May 16. doi:10.1002/14651858.CD010895.pub2
42. Coroneos CJ, Selber JC, Offodile AC 2nd, Butler CE, Clemens MW. US FDA Breast Implant Postapproval Studies: Long-term Outcomes in 99,993 Patients. *Ann Surg.* 2019;269(1):30–36. doi:10.1097/SLA.0000000000002990
43. Colwell AS, Mehrara B. Editorial: US FDA Breast Implant Postapproval Studies-Long-term Outcomes in 99,993 Patients. *Ann Surg.* 2019;269(1):39–40. doi:10.1097/SLA.0000000000003029
44. Slee PH, Wildschut HI. Bekkenbodemeses bij de transvaginale behandeling van een prolapse. *Gebu.* 2017;51(4):36-42.
45. Rakhorst HA, Mureau MAM, Cooter RD, et al. The new opt-out Dutch National Breast Implant Registry - Lessons learnt from the road to implementation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017;70(10):1354–1360. doi:10.1016/j.bjps.2017.04.003
Annual Report DBIR 2015 – 2017, November 2018. [https://dica.nl/media/1835/DBIR%20Annual%20report%20\(2015-2017\).pdf](https://dica.nl/media/1835/DBIR%20Annual%20report%20(2015-2017).pdf)
46. Annual Report DBIR 2018, November 2019. Via: [http://dica.nl/media/2182/DBIR%20Annual%20report%20\(2018\).pdf](http://dica.nl/media/2182/DBIR%20Annual%20report%20(2018).pdf)
47. Cooter RD, Barker S, Carroll SM, et al. International importance of robust breast device registries. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(2):330–336. doi:10.1097/PRS.0000000000000885
48. Slee PH. Medische hulpmiddelen. *Gebu.* 2013;47(6):63-69.
49. Majjers MC. Safety and Imaging of Modern Silicone Breast Implants. The PIP recall placed in perspective. 2014. Via: <https://research.vumc.nl/en/publications/safety-amp-imaging-of-modern-silicone-breast-implants-the-pip-rec>
50. Wazir U, Kasem A, Mokbel K. The clinical implications of poly implant prothèse breast implants: an overview. *Arch Plast Surg.* 2015;42(1):4–10. doi:10.5999/aps.2015.42.1.4
51. Harris G. Maker of Silicone breast implants hid defects, workers said. *The New York Times*, 22 mei 2005. Via: <https://www.nytimes.com/2005/05/22/us/implant-maker-hid-defects-workers-said.html> Website geraadpleegd op 23-10-2019.
52. Zuckerman D, Santoro E, Faucette J. Breast Implants: A Research and Regulatory Summary. Via: <https://breastimplantinfo.org/category/published-journal-articles/> Website geraadpleegd op 12-11-2019.
53. Clemens MW. Discussion: The Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand Confirms the Highest Risk for Grade 4 Surface Breast Implants. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(5):1295–1297. doi:10.1097/PRS.00000000000005588

GEEN MELATONINE BIJ PRIMAIRE SLAAPSTOORNISSEN

23 april 2020

Leo M.L. Stolk

Ondanks dat al jaren bekend is dat melatonine slechts beperkt werkzaam is bij primaire slaapstoornissen wordt dit middel nog veelvuldig voor dit doel gebruikt. Ook nieuw gerandomiseerd onderzoek en meta-analyses vinden slechts minimale, niet-klinisch relevante werkzaamheid. Dit bevestigt opnieuw dat melatonine niet zou moeten worden geadviseerd of voorgeschreven bij primaire slaapstoornissen. Ook het gebruik van melatonine als slaapmiddel in de vorm van zelfzorgproducten of voedingssupplementen is af te raden.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Er is in de afgelopen 10 jaar geen aanvullend bewijs gepubliceerd dat het voorschrijven van melatonine bij primaire slaapstoornissen bij volwassenen ondersteunt.**
- **Er zijn voor artsen, apothekers en andere zorgverleners voldoende argumenten om het gebruik van melatonine voor primaire slaapstoornissen bij volwassenen af te raden.**

Na 10 jaar opnieuw negatieve beoordeling

10 jaar geleden concludeerde het Ge-Bu: "De werkzaamheid van melatonine met gereguleerde afgifte (mga) is erg beperkt en alleen aangetoond in placebogecontroleerd onderzoek". Melatonine was al langer als zelfzorgmiddel op de markt maar was op dat moment net geregistreerd als receptgeneesmiddel voor primaire slaapstoornissen (tablet mga 2 mg). Dat melatonine indertijd voor deze toepassing werd geregistreerd, kwam vooral doordat de onderzoeken die een negatief effect lieten zien (het merendeel van de onderzoeken) niet werden gepubliceerd.¹ In de afgelopen 10 jaar is er geen onderzoek verschenen dat aanleiding geeft de conclusie over melatonine te herzien. Uit nieuw onderzoek blijkt dat de slaaplatentietijd (tijd nodig om in slaap te vallen) en de totale slaaptijd nauwelijks worden verbeterd door melatonine.

Dit artikel beschrijft het wetenschappelijke onderzoek dat na 2009 verscheen over melatonine mga bij primaire slaapstoornissen. De toepassing van melatonine als secundair slaapmiddel bij speciale patiëntgroepen en het gebruik ter behandeling van een jetlag vallen buiten de scope van dit artikel.

Ook richtlijnen geven een negatief advies

De richtlijn voor Nederlandse huisartsen, de NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen, het Farmacotherapeutisch Kompas van het Zorginstituut Nederland en de Europese richtlijn voor de diagnose en behandeling van

slaapstoornissen van de European Sleep Research Society adviseren om geen melatonine voor te schrijven bij primaire slaapstoornissen.^{2,3,4} Opmerkelijk is dat een Brits consensusverklaring dit nog wel doet.⁵

Onderzoek na 2009

De vraag is of er na 2009 nieuw bewijs is gepubliceerd dat de werkzaamheid van melatonine aantoont, als het toegepast wordt als slaapmedicatie bij primaire slaapstoornissen. Er is de afgelopen 10 jaar veel over melatonine gepubliceerd. Recent is zelfs een zogenaamde 'umbrella-review' verschenen. In umbrella-reviews worden meerdere systematische reviews en meta-analyses van gerandomiseerde onderzoeken samengenomen.⁶ Slechts een klein gedeelte van de onderzoeken in de umbrella-review gaat over gebruik van melatonine bij patiënten met primaire slapeloosheid. De meeste onderzoeken gaan over melatonine als slaapmiddel bij speciale patiëntengroepen, zoals patiënten met autisme, IC- en operatiepatiënten, patiënten met eczeem en over melatonine als middel dat het slaapritme hersteld bij jetlag. Uiteindelijk bleef één gerandomiseerd onderzoek^{7,8} en één meta-analyse van vijf gerandomiseerde onderzoeken uit de periode 2001-2011 over.⁹

RCT: 8 minuten eerder in slaap

Een gesponsorde gerandomiseerde placebogecontroleerde dubbelblinde studie onderzocht in hoeverre leeftijd en endogene productie van melatonine (gemeten als metaboliet in urine) de effectiviteit en de veiligheid van melatonine met verlengde afgifte bij primaire slapeloosheid beïnvloeden.^{7,8} Het primaire eindpunt was de slaaplatentietijd na 3 weken behandeling. De patiënten werden daarna nog tot 26 weken gevolgd. De studiepopulatie bestond uit mannen en vrouwen van 18 tot 80 jaar met primaire slapeloosheid.

Studieopzet

De proefpersonen kregen de eerste 2 weken enkelblind een placebo (een zogenaamde 'run-in'-periode). Na een 1 op 1 randomisatie in een melatonine- en een placebogroep volgde een behandelperiode van 3 weken. De dosering was één tablet melatonine 2 mg (Circadin®) 1 tot 2 uur voor het slapen. Daarna volgde een verlenging van het onderzoek tot 26 weken. De proefpersonen met melatonine continueerden in deze periode hun behandeling. De proefpersonen van de placebogroep werden 1 op 1 gerandomiseerd in een melatonine- en een placebogroep. Na 26 weken was er voor alle proefpersonen een 2 weken durende 'run-out'-periode waarin allen placebo kregen. Gegevens over slaapparameters werden verzameld via een door de patiënt bijgehouden dagboek.

Resultaten

Na 3 weken behandeling werd een klein maar statistisch significant verschil in vermindering van de slaaplatentietijd gevonden in de leeftijdsgroep 55 tot 80 jaar. Bij melatonine was de slaaplatentietijd ten opzichte van placebo met 7,8 minuten (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,6 tot 14,1) méér verkort. De slaaplatentietijd was

vóór behandeling respectievelijk 75,1 en 69,9 minuten. De normale slaaplatentietijd voor gezonde volwassenen is 15 minuten.² Voor de totale populatie (n = 722) en voor de populatie van 18 tot 54 jaar (n = 144) was het verschil tussen melatonine en placebo niet significant. Ook was er geen significant verschil tussen de patiënten met hoge of lage excretie van de melatoninemetaboliet 6-SMT.

Na 26 weken was de slaaplatentietijd voor melatonine 8,0 minuten (95%BI 3,7 tot 12,4) méér verminderd ten opzichte van placebo in de leeftijdsgroep 55 tot 80 jaar. Voor de totale populatie was het verschil ook statistisch significant namelijk 6 minuten (95%BI 2,1 tot 10,0). Voor de leeftijdsgroep 18 tot 54 jaar was het verschil niet significant.

Als secundaire uitkomst is ook de totale slaaptijd dagelijks gemeten met dagboek. Ook hier is het verschil tussen melatonine en placebo alleen bij de 55-80 jarigen significant: 0,15 uur (95%BI 0,0 tot 0,31). Dit is ook het geval voor de extensieperiode: 0,13 uur (95%BI 0,01 tot 0,28).

Conclusie

Melatonine geeft bij oudere patiënten van 55 tot 80 jaar een kleine vermindering van de slaaplatentietijd en een geringe toename van de totale slaaptijd. Het betreft een niet-klinisch relevante vermindering met bovendien grote individuele spreiding. Er is geen verband aangetoond met de mate van excretie van de metaboliet van melatonine.

Meta-analyse: slechts 5 minuten eerder in slaap

Recent is een meta-analyse van de effecten van melatonine bij primaire slapeloosheid van volwassenen gepubliceerd.⁹ Het primaire eindpunt was slaaplatentietijd. Inclusiecriteria voor de onderzoeken waren: gerandomiseerd onderzoek, enkel- of dubbelblind, cross-over of parallel en tussen 1990 en 2015 gepubliceerd. Uiteindelijk werd een vijftal studies ingesloten, waaronder het bovengenoemde onderzoek.^{7,8} In de onderzoeken werden zowel formuleringen met gereguleerde afgifte als gewone melatonine toegepast. Met kwantitatieve analyse werd een klein maar statistisch significant verschil in slaaplatentietijd gevonden tussen melatonine en placebo: -5,1 minuten (95%BI -8,5 tot -1,6). Er werd geen significante heterogeniteit gevonden tussen de studies. De aantallen proefpersonen per studie waren over het algemeen klein en varieerden tussen 40 en 791. Het totaal aantal proefpersonen was 1.022.

Bijwerkingen

Uit een systematische review blijkt dat bijwerkingen over het algemeen voorbijgaand en niet ernstig van aard zijn en makkelijk op te lossen.¹⁰ In deze review werden artikelen ingesloten indien het orale toediening betrof met statistische analyse van de bijwerkingen conform de 'CONSORT Extension for Harms'.¹¹

Van de 50 onderzochte artikelen meldden er 24 tenminste één statistisch significante bijwerking in vergelijking met placebo. Bijwerkingen waren over het algemeen voorbijgaand en van niet-ernstige aard. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren: vermoeidheid, stemmingsverandering en verminderde psychomotorische

en neurocognitieve prestaties. In enkele studies werden bijwerkingen gerelateerd aan het endocriene systeem (reproductieve parameters, glucosemetabolisme) en cardiovasculair (bloeddruk en hartslag) gemeld. De meeste bijwerkingen kunnen volgens de auteurs gemakkelijk worden vermeden door te doseren conform het natuurlijke circadiane ritme (zie Achtergrondinformatie).

Melatonine op de Nederlandse markt

Primaire slaapstoornis

Voor primaire slaapstoornis is in Nederland slechts één melatoninetablet van 2 mg met gereguleerde afgifte geregistreerd. Het betreft Circadin® en heeft als officiële indicatie: 'monotherapie voor kortdurende behandeling van patiënten van 55 jaar en ouder met primaire insomnia, die wordt gekenmerkt door een slechte slaapkwaliteit'. Circadin® is alleen op voorschrift van een arts verkrijgbaar.¹²

Registraties voor andere indicaties

Slenyto® tabletten met gereguleerde afgifte van 1 en 5 mg zijn geregistreerd voor de behandeling van slapeloosheid bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met autismespectrumstoornis en/of Smith-Magenis-syndroom, wanneer slaaphygiënische maatregelen onvoldoende zijn gebleken. Ook Slenyto® tabletten zijn alleen verkrijgbaar op voorschrift van een arts. Daarnaast zijn nog enkele merken 'gewone tabletten' geregistreerd, met als indicatie kortdurende behandeling van jetlag bij volwassenen, zoals Davitamon Melatonine, Melatonine DMB, Melatonine Tiofarm en Nytol Melatonine tabletten van 1, 3 en 5 mg en Melatonine Clinigen, Melatonine Orifarm, Melatonine Pharma Nord tabletten van 3 mg. Deze preparaten met als indicatie jetlag zijn als zelfzorgmiddel via de apotheek of drogist verkrijgbaar.¹²

Voedingssupplementen

Ook zijn talloze orale melatoninepreparaten als voedings-supplement op de markt, met doseereenheden variërend van 0,1 tot 5 mg. Deze producten vallen niet onder de geneesmiddelenwet maar alleen onder de warenwet. Deze producten zijn op dit moment gewoon te koop via onder meer drogist of supermarkt. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd heeft echter het standpunt dat melatonine bevattende preparaten met meer dan 0,3 mg als geneesmiddel moeten worden beschouwd en derhalve niet als voedings-supplement zijn toegestaan. De inspectie geeft aan het toezicht hierop te intensiveren.¹³ Er zijn echter aanwijzingen dat precieze melatoninegehalten in voedings-supplementen onzeker zijn. Een recent onderzoek in de Verenigde Staten laat zien dat in veel van de daar onderzochte voedings-supplementen gehalten zijn gevonden die -83% tot 478% afwijken van de aangegeven hoeveelheid melatonine.¹⁴

Achtergrondinformatie

Slaaplatentietijd

Slaaplatentietijd ('sleep onset latency') is de tijd verstreken tussen het moment dat de patiënt probeert in slaap te vallen

tot de tijd dat hij ook echt in slaap valt (gemeten in minuten). Belangrijk is dat de patiënt op de gebruikelijke tijd gaat slapen om te voorkomen dat de latentietijd te hoog (bij te vroeg gaan slapen) of te laag (bij te laat gaan slapen) uitvalt. De normale slaaplantentietijd is 15 minuten.²

Melatonine is een lichaamseigen hormoon

Melatonine is een lichaamseigen hormoon dat door de epifyse wordt geproduceerd. Fysiologisch neemt de melatonineafgifte toe na het invallen van de duisternis, met een piek tussen 2 en 4 uur 's nachts. Gedurende de tweede helft van de nacht neemt de melatonineafgifte weer af. Melatonine wordt in verband gebracht met de regulering van het dag-/nachtritme en het synchroniseren van de dag-/nachtcyclus. Het wordt ook in verband gebracht met een hypnotisch effect en een verhoogde slaapneiging.¹⁵ Er zijn aanwijzingen dat de melatonineproductie bij het ouder worden afneemt.¹⁶

Circadiaan ritme

De endogene melatonineproductie, die het mogelijk maakt in slaap te vallen, volgt een 24-uurs ritme: circadiaan ritme. De endogene melatonineproductie komt op gang onder invloed van schemering rond 21.00 uur: 'dim light melatonin onset' (DLMO). De topspiegel wordt zo'n 5 uur later bereikt. Exogeen melatonine zou het slaap-waakritme kunnen verschuiven. De richting waarin dit gebeurt hangt samen met het tijdstip van inname.¹⁷ In vrijwel alle studies met melatonine wordt het middel 1 à 2 uur voor de slaaptijd ingenomen.⁶ Hierdoor zou de melatoninepiek kunnen verschuiven en het circadiane ritme worden verstoord. Bij formuleringen met gereguleerde afgifte zoals Circadin[®], wordt dit afgezwakt door de verlengde Tmax van 3 uur na inname.¹⁵

Melatonine is moeilijk te doseren

Eigenlijk is het niet mogelijk melatonine oraal nauwkeurig te doseren. Dit komt door de lage en individueel variabele biologische beschikbaarheid. Het is niet te voorspellen welke dosis de patiënt in werkelijkheid in het lichaam zal opnemen. Dit maakt het vaststellen van een duidelijke dosis-effectrelatie moeilijk, zo niet onmogelijk.

Biologische beschikbaarheid is het gedeelte van de toegediende dosis dat onveranderd in de circulatie komt. In het Farmacotherapeutisch Kompas en in de officiële samenvatting van de kenmerken van het product (het SmPC) van Circadin[®] wordt voor melatonine een orale biologische beschikbaarheid van 15% aangegeven.¹⁵ In een systematische review worden drie onderzoeken naar de absolute biologische beschikbaarheid vermeld met een gevonden biologische beschikbaarheid van respectievelijk 14,3 en 15,9%, 33% en 1 tot 37% (gemiddeld 15%) met een grote interindividuele variabiliteit in ieder onderzoek.¹⁸ In een recente cross-over studie bij 12 vrijwilligers met 10 mg melatonine intraveneus en oraal toegediend, wordt een mediane biologische beschikbaarheid van 2,5% (1,7-4,7) gevonden.¹⁹ De interindividuele variabiliteit van de biologische beschikbaarheid was in alle studies groot: 50% of meer. Melatonine vertoont een groot 'first-pass effect'. Na een snelle en vrijwel volledige

absorptie uit de darm wordt een groot deel bij eerste passage gemetaboliseerd tot onwerkzame metabolieten. Dit metabolisme vertoont eveneens grote interindividuele variatie. De relatieve verschillen tussen de kleine hoeveelheden die onveranderd de circulatie bereiken zijn daarvoor groot. (Bijvoorbeeld: als er bij de ene persoon 96% direct wordt gemetaboliseerd en bij een andere 92% zorgt dit voor een relatief verschil in beschikbaarheid van 100%, nl 4 vs. 8%).

CYP1A2

Melatonine wordt gemetaboliseerd via het leverenzym CYP-1A2, dat een grote interindividuele variatie in activiteit vertoont. Dit is een belangrijke oorzaak van de grote verschillen in de biologische beschikbaarheid. Daarnaast is de activiteit van CYP1A2 afhankelijk van externe factoren. Roken bijvoorbeeld heeft een sterk inducerend effect waardoor de activiteit van CYP1A2 wordt verhoogd. Na het gebruik van coffeine, dat de CYP1A2 activiteit verlaagd, zijn verhoogde spiegels van melatonine aangetoond.¹⁸

Is er aan het biologische beschikbaarheidsprobleem iets te doen?

Een mogelijkheid om de biologische beschikbaarheid te vergroten, is een andere toedieningsvorm of -weg die het 'first-pass effect' omzeilt. Intraveneuze toediening heeft per definitie een biologische beschikbaarheid van 100% maar is weinig praktisch. Andere voorbeelden van alternatieve toedieningswegen zijn transdermaal, nasaal of sublinguaal. Voor melatonine zijn in de literatuur ook diverse alternatieve toedieningsvormen zoals nasale en oromucosale toediening beschreven.²⁰ Het bepalen van bloedspiegels van melatonine en/of de dosering aanpassen zijn andere mogelijkheden.

Melatoninegebruik in Nederland

Er zijn geen exacte cijfers over het gebruik van geregistreerd melatonine of voedingssupplementen met melatonine te vinden.

Details besproken onderzoek

Wade et al^{7,8}

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek

Financiering: Neurim Pharmaceuticals, Tel-Aviv, Israël

Powerberekening: om 95% power op 5% niveau voor het primaire eindpunt de verandering in slaaplantentietijd te bereiken in de intention- to-treat 'low excretors' in week drie, uitgaande van een behandel-effect van 19 minuten en een residue standaarddeviatie van 40,6 minuten, waren 120 deelnemers nodig per behandelgroep. Uitgaande van een gelijk aantal 'high and low excretors', waren er in totaal 480 patiënten nodig

Insluutingscriteria: leeftijd 18-80 jaar en mannen en vrouwen. Primaire insomnia volgens DSM-IV criteria. Slaaplantentietijd > 20 minuten

Belangrijke uitsluitingscriteria: gebruik van benzodiazepines en andere slaapmiddelen (inclusief psychofarmaca) gedurende de studie en 2 weken voor aanvang; slaapstoornissen gerelateerd aan ademhalingsstoornissen, circadiaan ritme en medische conditie

Analyse van resultaten: lineaire regressie. Linear Mixed Effects Model for Repeated Measures. Ancova

Primaire uitkomstmaat: slaaplatentietijd na 3 weken (dagelijks genoteerd in dagboek)

Onderzoeksduur: 2 weken 'run-in' periode met placebo. Daarna 3 weken dubbelblind toediening van placebo of melatonine (1:1): kortetermijnonderzoek. Daarna langetermijnonderzoek: week 4 tot 29. De melatoninegroep gaat door met melatonine en de placebogroep wordt gerandomiseerd voor toediening melatonine of placebo (1:1). Daarna 2 weken 'run-out' periode, waarin iedere deelnemer placebo krijgt

Randomisatie: via interactive voice system

Aantal patiënten: 791 werden geïncludeerd. Hiervan kreeg 394 melatonine en 395 placebo. Uitval $n = 21$ in de melatoninegroep en $n = 22$ in de placebogroep. Redenen van uitval zijn vermeld. Van de melatoninegroep werden 358 geïncludeerd in de extensiegroep en continueerden melatonine. Van de placebogroep werden 353 geïncludeerd in de extensiegroep. 176 kregen melatonine en 177 gingen door met placebo. Het totaal aantal patiënten met melatonine werd nu 534. Uiteindelijk voltooiden 412 patiënten van de melatoninegroep de studie en 134 patiënten van de placebogroep

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 63,8 jaar; 74,4% vrouw

Trialregistratienummer: NCT00397189 en EUdra-CT Number 2006-004193-2

Literatuurreferenties

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



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 veeleenvoudigd, 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

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur a.i. | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/redacteur | dr CA van den Bogert, apotheker/redacteur | dr TF Veneman internist-intensivist/redacteur | mw S van Kooten, chef de bureau | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist | mw dr F van Stiphout, internist io

Illustraties

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: 0304-4629